

BEITRÄGE ZUR CHEMIE DER MONOSACCHARIDE:
BEITRÄGE ZUR CHEMIE DER 1,6-
ANHYDROHEXOFURANOSEN
UND
ADDITION VON NITROALKANEN AN KOHLENHYDRATE

Vom Fachbereich Chemie der Universität Oldenburg
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
genehmigte Dissertation

von

Doris Eisermann

geb. am 08.01.1958 in Hartum (Kreis Minden)

1980

BEITRÄGE ZUR CHEMIE DER MONOSACCHARIDE:
BEITRÄGE ZUR CHEMIE DER 1,6-
ANHYDROHEXOFURANOSEN
UND
ADDITION VON NITROALKANEN AN KOHLENHYDRATE

Vom Fachbereich Chemie der Universität Oldenburg
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
genehmigte Dissertation

von

Doris Eisermann

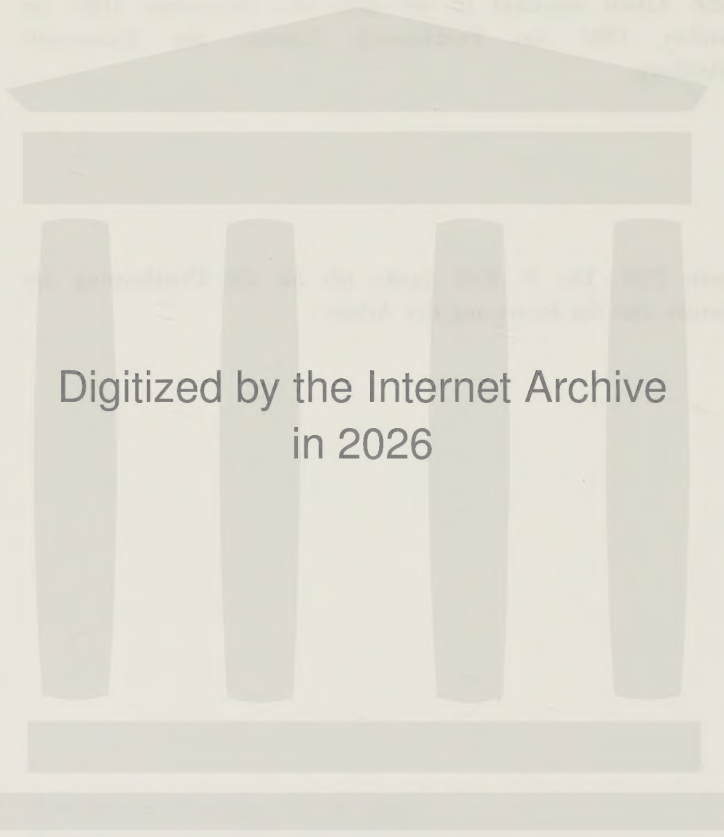
geb. am 08.01.1958 in Hartum (Kreis Minden)

Erstreferent: Professor Dr. P. Köll
Korreferent: Priv. Doz. Dr. J.O. Metzger

Tag der Disputation: 13. Mai 1988

Diese Arbeit entstand in der Zeit von November 1983 bis Oktober 1987 im Fachbereich Chemie der Universität Oldenburg.

Herrn Prof. Dr. P. Köll danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die vorliegende Arbeit behandelt in ihrem ersten Teil die Darstellung von ungesättigten 1,6-Anhydrohexofuranosen und 1,6:2,3-Dianhydrohexofuranosen..

Ausgehend von D-Mannose wurde nach bekannten Vorschriften 1,6-Anhydro- β -D-mannofuranose (5) und die 1,6-Anhydro-2,3-O-isopropyliden- α -L-gulofuranose (15) dargestellt. Die beiden isomeren 1,6-Anhydrofuranosen wurden auf parallelen Synthesewegen in die 1,6-Anhydro-2,3-O-thiocarbonyl-Derivate 12 und 18 umgewandelt, aus denen durch Corey-Winter-Eliminierung die 2,3-ungesättigten furanoiden 1,6-Anhydrohexosen 13 und 19 synthetisiert wurden.

Aus den Olefinen 13 und 19 wurden durch Payne-Oxidation in stereoselektiver Reaktion ausschließlich die beiden Epoxide 20 (D-allo-Konfiguration) und 22 (L-talo-Konfiguration) mit exo-Anordnung bezüglich der 1,6-Anhydridfunktion gebildet.

Der Versuch, das 1,6:2,3-Dianhydrid 30 mit D-manno-Konfiguration durch intramolekulare basenkatalysierte Substitution der entsprechenden 2-O-Tosylverbindung 29 darzustellen, gelang nicht.

Die Stereoselektivität der Epoxidierung der Olefine 13 und 19 begründet sich durch sterische Effekte bei der Oxidation mit Wasserstoffperoxid/Acetonitril: der Angriff des Oxidationsmittels, der zum D-manno- bzw. L-gulo-Epoxid führen würde, wird durch die 1,6-Anhydridfunktion gehindert.

Das Mißlingen der intramolekularen Substitution des Tosylats 29 zum D-manno-Epoxid 30 begründet sich zum einen durch das konformativ fixierte 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Gerüst der 1,6-Anhydrohexofuranosen, deren Substituenten quasi-axiale Anordnung am Ring besitzen, so daß eine Epoxidierung sterisch gehindert ist, zum anderen durch die Abstoßung der sich im Übergangszustand annähernden freien Elektronenpaare des Oxid-Anions und des Anhydro-Ring-Sauerstoffs und die Abstoßung der Oxidation-Elektronenpaare und des Wasserstoffs H-6_{endo}.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit werden Additionen von höheren 1-Nitroalkanen an Aldosen beschrieben.

Ausgehend von der Nitromethanaddition an freie Aldosen wurde versucht, höhere 1-Nitroalkane mit der Carbonylfunktion der Aldosen zu C-Glycosiden zu verknüpfen. Diese Addition gelang weder durch Anwendung der Henry-Reaktion, noch durch Übertragung der Methode der doppelten Deprotonierung an C-1 von Nitroalkanen auf die Kohlenhydratchemie, die von Seebach et al. für Carbonylverbindungen und Nitroalkane beschrieben wurde.

Die Addition höherer 1-Nitroalkane an 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galacto-hexo-dialdo-1,5-pyranose (37) gelang sowohl durch die Henry-Reaktion, als auch durch die Methode der doppelten Deprotonierung von Nitroalkanen.

Bei dieser Reaktion wurde eine asymmetrische 1,2-Induktion durch das Kohlenhydrat 37 bei beiden Varianten der Addition festgestellt: im Falle der Henry-Reaktion in Methanol wurden vier diastereomere Produkte mit D-erythro-, D-threo-, L-erythro und L-threo-Konfiguration an den neu gebildeten Chiralitätszentren im Verhältnis 6.5:5.1:1.8:1 gebildet, bei der Addition nach der Seebach-Variante wurden nur die Diastereomeren mit D-erythro- und L-threo-Konfiguration im ungefähren Verhältnis von 1.2-1.5:1 gebildet. Die Ausbeuten bei der letzteren Umsetzung waren nur sehr gering. Die Konfigurationsbestimmung der Produkte erfolgte durch die ^1H -NMR-Spektroskopie.

Durch katalytische Reduktion mit Wasserstoff und Raney-Nickel bei 20 bar im Autoklaven wurde die Nitroverbindung 38d als Hauptprodukt der Addition von 1-Nitrodecan an 37 in den Aminoalkohol 47d umgewandelt. Eine Epimerisierung des die Nitrogruppe tragenden Kohlenstoffatoms wurde nicht beobachtet. Die Hydrolyse der Aminoverbindung 47d zum OH-freien Aminozucker führte zur Bildung furanoider und pyranoider Produkte durch Öffnung des Halbacetalrings des Zuckers. Durch Acetylierung des Produktgemisches und Kristallisation aus Ether/Petrolether wurde ein kristallines Gemisch abgetrennt, das aus den α -Anomeren der Pyranose und der Furanose der Hexadecase 48d bestand.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Ungesättigte Kohlenhydrate	
2.1.	Synthesen ungesättigter Kohlenhydrate	3
2.1.1.	Olefine durch Eliminierung aus offenkettigen Diol-Derivaten	4
2.1.1.1.	Tipson-Cohen-Reaktion	4
2.1.1.2.	Eliminierung mit Natriumnaphthalid	5
2.1.1.3.	Eliminierungen an Halogenderivaten	5
2.1.1.4.	Olefinsynthese mit Triphenylphosphoniumsalzen	6
2.1.1.5.	Reduktion von Bisdithiocarbonaten	7
2.1.1.6.	Esterpyrolyse	8
2.1.2.	Olefine durch Eliminierungen aus cyclischen Diolderivaten	8
2.1.2.1.	Eliminierungen an Benzylidenacetalen	9
2.1.2.2.	Pyrolyse von Orthoestern	9
2.1.2.3.	Quarternisierung von 2-Dimethylamino-1,3-dioxolanen	10
2.1.2.4.	Eliminierungen an Carbonaten	10
2.1.2.5.	Corey-Winter-Eliminierung	11
3.	Oxirane in der Kohlenhydratchemie	13
3.1.	Oxirane durch intramolekulare Substitution	13
3.1.1.	Intramolekulare Substitution von Estern	13
3.1.2.	Epoxidierung mit TPP/DEAD	14
3.2.	Epoxide durch Oxidation von Olefinen	15
3.2.1.	Oxidation mit Persäuren	16
3.2.2.	Oxidation mit Hydroperoxiden unter Übergangsmetallkatalyse	16
3.2.3.	Payne-Oxidation	17
4.	Eigene Arbeiten	
4.1.	Synthesepplan	19
4.2.	Synthese der isomeren 2,3-ungesättigten 1,6-Anhydrofuranosen	

4.2.1.	Darstellung von 1,6-Anhydro-5-O-benzoyl- β -D-mannofuranose (11)	24
4.2.2.	Darstellung von 1,6-Anhydro-5-O-benzoyl-2,3-didesoxy- β -D-erythro-hex-enofuranose (13)	27
4.2.3.	Darstellung von 1,6-Anhydro-5-O-benzoyl- α -L-gulofuranose	30
4.2.4.	Corey-Winter-Eliminierung an der 1,6-Anhydro-5-O-benzoyl-2,3-O-thiocarbonyl- α -L-gulofuranose (18)	32
4.3.	NMR-Spektroskopie der dargestellten Verbindungen	34
4.4.	Darstellung der 1,6:2,3-Dianhydrohexofuranosen	42
4.4.1.	Darstellung von 5-O-Benzoyl-1,6:2,3-dianhydro- β -D-allofuranose (20)	42
4.4.2.	Darstellung von 5-O-Benzoyl-1,6:2,3-dianhydro- α -L-talofuranose (22)	44
4.4.3.	Versuchte Darstellung von 1,6:2,3-Dianhydro- β -D-mannofuranose (30)	46
4.5.	NMR-Spektroskopie der dargestellten 1,6:2,3-Dianhydride	51
4.6.	Zusammenfassende Betrachtung	52
5.	Einleitung zur Chemie der Nitrozucker	53
6.	Nitroalkanaddition an Kohlenhydraten	
6.1.	Nitromethanaddition an Aldosen	54
6.2.	Nitroalkanaddition an freie Aldosen	55
6.2.1.	Umsetzung von Aldosen mit Nitroethanol	55
6.2.2.	Umsetzung von Aldosen mit Nitropropan	56
6.2.3.	Umsetzung von Aldosen mit Methylnitroacetat	57
6.3.	Nitromethanaddition an Dialdosen	58
6.3.1.	Darstellung von 3-Desoxy-3-nitro- und 4-Desoxy-4-nitroaldosen	58
6.3.2.	Darstellung von 6-Desoxy-6-nitroaldosen	60
6.3.3.	Nitroalkanaddition an Dialdosen	62
6.3.4.	Addition höherer Nitroalkane an Dialdosen	66
6.3.5.	Nitroalkanaddition von silylierten Nitronaten	66
6.4.	Kettenverlängerungsreaktionen an Galactodialdose	69

7.	Darstellung von Aminoalkoholen durch Reduktion von Nitroverbindungen	77
8.	Eigene Arbeiten	80
8.1.	Umsetzung freier Zucker mit Nitrohexan	80
8.2.	Umsetzung partiell geschützter Aldosen mit Nitroalkanen	83
8.3.	Versuche zur Addition von Nitroaldianionen an partiell geschützte Aldosen	86
8.4.	Addition von Nitroalkanen an Galactodialdose	88
8.4.1.	Addition von Nitroalkanen an Galactosedialdehyd mit Natriummethanolat als Basenkomponente	89
8.4.2.	Umsetzungen von doppelt deprotonierten Dilithiumnitronaten	91
8.5.	^1H -NMR-Spektroskopie der dargestellten Nitroaldole	94
8.6.	Konfigurationszuordnung	97
8.7.	Zusammenfassung	103
8.8.	Reduktion der Nitroaldole zu Aminoalkoholen	106
9.	Experimenteller Teil	109
10.	Literaturverzeichnis	136

1 Einleitung

Kohlenhydrate als nachwachsende Rohstoffe sind in den letzten zwanzig Jahren immer mehr in den Blickpunkt des Interesses der Chemiker gerückt, denn Zucker stehen in großen Mengen und zu niedrigen Preisen zur Verfügung, und für ihre Gewinnung aus Pflanzen und ihre Umwandlung in Mono-, Di- und Polysaccharide existieren seit langer Zeit großtechnische Verfahren.

Darüberhinaus sind die Kohlenhydrate aufgrund der in ihnen enthaltenen chiralen Information ideale Ausgangsverbindungen für die organisch-chemische Synthese; zum einen sind durch die umfassend erforschte Schutzgruppenchemie^{1,2)} neue Substanzklassen von Zuckern sowie Synthesewege für seltene Zucker und ihre Derivate zugänglich geworden^{2b)}, zum anderen wurde vor allem im zurückliegenden Jahrzehnt das hohe synthetische Potential der Kohlenhydrate als chirale Synthons für die enantioselektive Synthese enantiomerenreiner, nicht kohlenhydrathaltiger Naturstoffe wie Antibiotika^{4e)}, Hetero- und Carbocyclen³⁾, Makrolide und Prostaglandine^{3,4)}, erkannt.

Für die Synthese von Nicht-Kohlenhydraten ist es oft unerlässlich, gerade die hohe Zahl an Chiralitätszentren -reversibel- zu eliminieren und gleichzeitig gezielt neue, reaktive Funktionalitäten, wie z.B. Doppelbindungen, Carbonylgruppen oder Anhydridfunktionen einzuführen.

Wichtige Ausgangsverbindungen für die Synthese enantiomerenreiner organischer Verbindungen aus dem "chiral pool" der Kohlenhydrate sind deshalb aufgrund ihrer speziellen Reaktivitäten neben den durch Oxidations- bzw. Reduktionsreaktionen erhältlichen Säuren und Polyolen vor allem die ungesättigten Zucker, die Enone und die Anhydrozucker.

Diese Bereiche der Kohlenhydratchemie sind mittlerweile intensiv erforscht, und es existiert eine Vielzahl von Übersichtsartikeln und Monographien über ungesättigte Zucker⁵⁻¹¹⁾, Anhydrozucker¹²⁻¹⁶⁾ sowie Kohlenhydrate als chirale Synthons für die Synthese von Naturstoffen^{3,4)}.

Auch in unserem Arbeitskreis wird der Chemie der Anhydro-

zucker seit langem große Aufmerksamkeit gewidmet. Neuere Untersuchungen wurden vor allem auf den Gebieten der 1,6-Anhydrohexofuranosen¹⁷⁾, der 3,6-Anhydrofuranosen und -furanoside, der 2,6-Anhydropyranosen¹⁸⁾ sowie der Mono-, Di- und Trianhydroalditole¹⁹⁾ vorgenommen.

Im Rahmen dieses Teils der vorliegenden Arbeit wurden weitere Untersuchungen zur Chemie der 1,6-Anhydrohexofuranosen durchgeführt, insbesondere im Hinblick auf die Synthese neuer Derivate, die in 2,3-Stellung des Tetrahydrofuranrings eine Doppelbindung aufweisen. Ausgehend von diesen Olefinen wurden Untersuchungen über die Oxidation der Doppelbindung zum Epoxid durchgeführt, mit dem Ziel der Darstellung der bislang ebenfalls noch unbekannten 1,6:2,3-Dianhydrohexofuranosen.

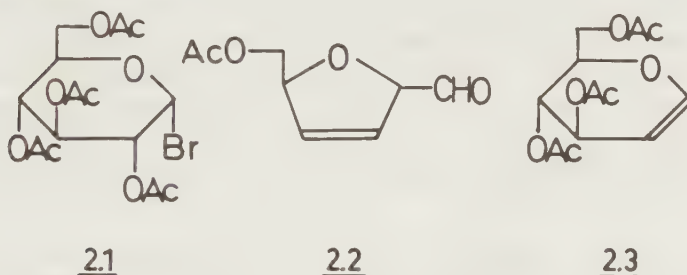
Ungesättigte Zucker und auch Zuckerepoxide können wichtige Zwischenstufen zur Synthese von modifizierten Nucleosiden, verzweigten Zuckern, Aminoglycosiden und enantiomerenreinen Naturstoffen sein.

Nach einem kurzen Literaturüberblick werden die durchgeführten Synthesen beschrieben und im Zusammenhang mit der Literatur diskutiert.

2 Ungesättigte Kohlenhydrate

2.1 Synthesen ungesättigter Kohlenhydrate

Der erste Vertreter der ungesättigten Kohlenhydrate wurde 1914 von Emil Fischer synthetisiert²⁰⁾, der bei der Behandlung von Acetobromglucose 2.1 mit Zink in Eisessig ein Produkt isolierte, das er zunächst für den ungesättigten Aldehyd 2.2 hielt; die richtige Struktur des Produkts wurde erst einige Jahre später als 2.3 erkannt, und die Verbindung erhielt den Namen Tri-O-acetyl-D-glucal.



Der Name "Glycal" für die 1,2-ungesättigten Monosaccharide blieb bis heute erhalten, mittlerweile wurden vielfältige andere ungesättigte Zucker dargestellt, viele Synthesemethoden liefern den Zugang zu dieser Substanzklasse.

Die Bedeutung der ungesättigten Zucker stieg vor allem in den letzten zwei Jahrzehnten, als ihre Anwendbarkeit als Ausgangsverbindungen für die Naturstoffsynthese erkannt wurde.

Heute steht neben der Totalsynthese und den Abbaureaktionen zur Darstellung ungesättigter Zucker das breite Spektrum der organischen Chemie zur Verfügung.:

- thermische Umlagerungen
- Addition ungesättigter Molekülbausteine an Zucker
- Eliminierungsreaktionen

Neben der Addition ungesättigter Moleküle an Zucker können verschiedenste Eliminierungs- und Desoxygenierungsreaktionen zur Darstellung von Kohlenhydrat-Olefinen^{5,6,11,21)} eingesetzt werden. Die Eliminierungsmethoden lassen sich in zwei Gruppen aufteilen:

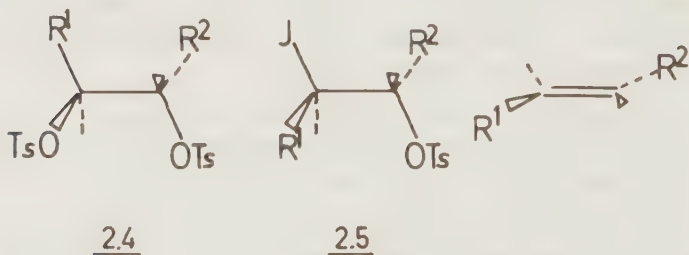
- Eliminierung via acyclische Derivate
- Eliminierung/Fragmentierung cyclischer Derivate.

2.1.1 Olefine durch Eliminierungen aus offenkettigen Diol-Derivaten

Die Eliminierungsreaktionen an Zuckern verlaufen häufig über halogenierte oder veresterte Derivate, wie der folgende Überblick über die wichtigsten Verfahren zeigt.

2.1.1.1 Tipson-Cohen-Reaktion

Die Eliminierung vicinaler Sulfonyl ester 2.4 der Methansulfonsäure oder Toluolsulfonsäure nach der Methode von Tipson und Cohen ist in der Kohlenhydratchemie die klassische Methode der Darstellung ungesättigter Zucker^{22,23)}.



Abgesehen von einigen Einschränkungen läßt sich diese Eliminierung zur Synthese cyclischer Olefine nutzen und auch auf Mono- und Disulfonate offenkettiger Diole anwenden. Durch nucleophile Substitution einer Sulfonatgruppe durch Iodid wird

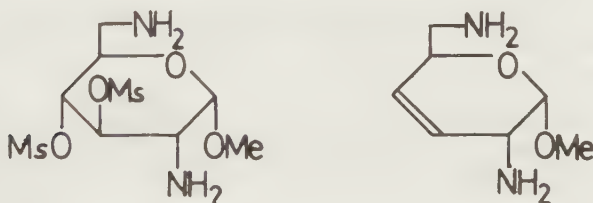
intermediär ein Iodsulfonat 2.5 gebildet, aus dem Eliminierung zum Olefin stattfindet.

Der Zusatz von Zink dient zum Abfangen des gebildeten Iods, das sonst Nebenreaktionen katalysieren kann.

Eine Variante der Tipson-Cohen-Reaktion verläuft nach analogem Mechanismus mit einem Zink-Kupfer-Paar, Natriumiodid und DMF²⁴⁾.

2.1.1.2 Eliminierungen mit Natriumnaphthalid

Die Eliminierung vicinaler Dimesylate mit Natriumnaphthalid liefert Olefine unter milden Bedingungen²⁵⁾; sie ist allerdings nicht stereospezifisch, sondern führt vorwiegend zum stabileren Alken, außerdem ist ihre Anwendbarkeit begrenzt, da einige funktionelle Gruppen, wie Cyanid-, Carbonyl- und Nitrogruppen ebenfalls reduziert werden. Die Reaktion wurde auch in der Kohlenhydratchemie angewendet, z.B. zur Eliminierung von 2,6-Didesoxy-2,6-diamino-3,4-di-O-mesyl- α -D-glucopyranosid 2.6²⁶⁾.

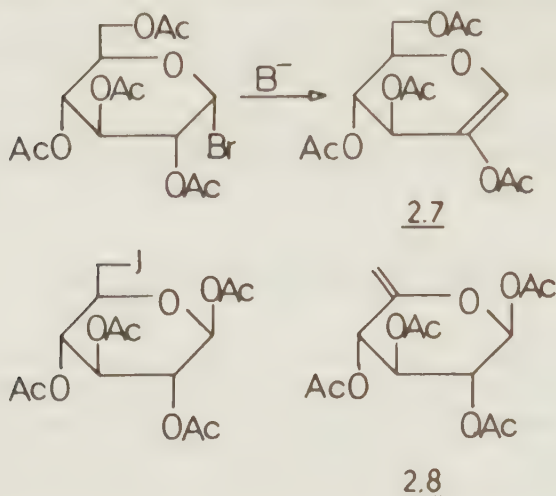


2.6

2.1.1.3 Eliminierungen an Halogenderivaten

Die Eliminierung unter Angriff einer Base auf ein Proton und Abspaltung eines benachbarten Halogenidions ist in der Kohlenhydratchemie die überwiegend angewendete Methode zur Darstellung von Glycalen wie 2.3 und Hydroxyglycalen wie 2.7, sie läßt sich auch zur Eliminierung von Halogenwasserstoff an

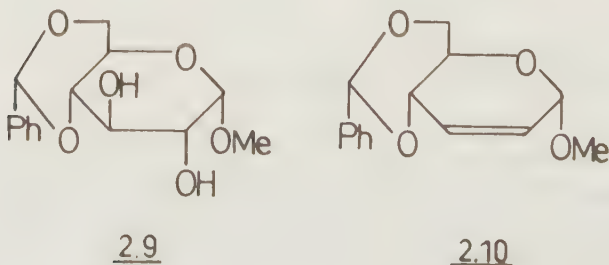
anderen Positionen des Zuckermoleküls verwenden^{4,5,27)}:



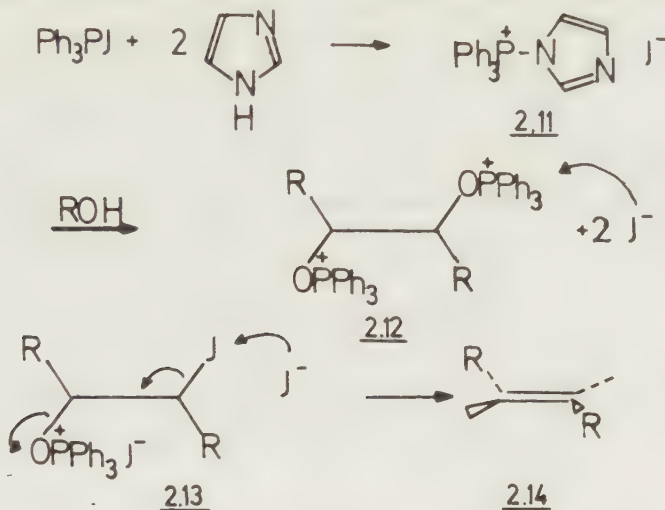
2.1.1.4 Olefinsynthese mit Triphenylphosphoniumsalzen

Eine in der Kohlenhydratchemie selten angewendete Methode ist die Kuhn-Winterstein-Reaktion²⁸⁾, die Eliminierung vicinaler Dirole mit Diphosphortetraiodid.

Garegg verwendete eine Variante dieser Reaktion zur Synthese ungesättigter Zucker²⁹⁾; er setzte u.a. Methyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid (2.9) mit einem Gemisch aus Triphenylphosphin, Imidazol und Iod zur 2,3-ungesättigten Pyranose 2.10 um.

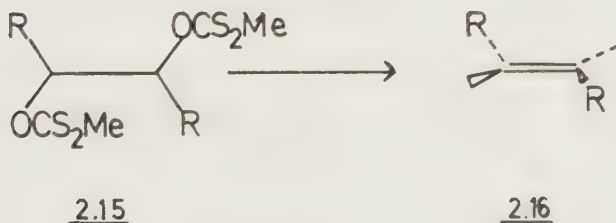


Der Mechanismus³⁰⁾ verläuft wahrscheinlich über ein Triphenylphosphoniumimidazolid 2.11, das sich mit den freien Hydroxylgruppen zum Phosphoniumsalz 2.12 umsetzt, anschließend erfolgt Substitution eines Phosphoniumrests durch Iodid 2.13 und Eliminierung unter Bildung des Olefins und Triphenylphosphinoxid.



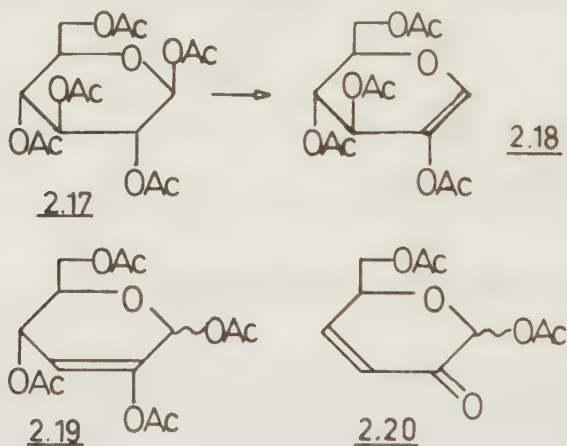
2.1.1.5 Reduktion von Bisdithiocarbonaten

Barton und Mitarbeiter³¹⁾ synthetisierten ungesättigte Zucker durch Eliminierung von Bisdithiocarbonaten 2.15 mit Tributylzinnhydrid, die nach folgendem allgemeinen Schema verläuft:



2.1.1.6 Esterpyrolyse

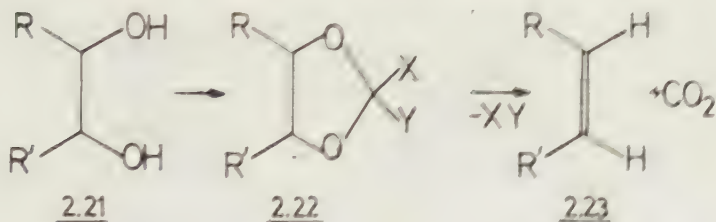
Die Pyrolyse von Xanthogenaten (Chugaev-Reaktion) wurde von Ferrier³²⁾ intensiv untersucht, und Köll und Metzger untersuchten die Pyrolyse von Kohlenhydratacetatn zur Darstellung ungesättigter Zucker^{33,34)}. Die in dieser Reaktion durch cis-Eliminierung primär entstehenden Hydroxyglycale 2.18 können unter den Reaktionsbedingungen im HPIIT-Strömungsreaktor³³⁾ unter Allylumlagerung zu den Hex-2-enopyranosen 2.19 weiterreagieren^{6,35)}. Durch eine zweite Allylumlagerung und Abspaltung von Essigsäureanhydrid entsteht das Enon 2.20^{34,106)}, das zu der synthetisch wichtigen Klasse der Hexenulosen gehört^{7,8)}.



2.1.2 Olefine durch Eliminierungen aus cyclischen Diolderivaten

In den letzten zwanzig Jahren ist eine Vielzahl von stereo- und regioselektiven Eliminierungs- und Fragmentierungsreaktionen entwickelt worden, die auf einer syn-Eliminierung cyclischer Derivate von vicinalen cis-Diolen beruhen.

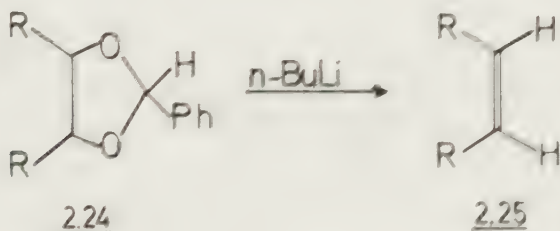
Die Eliminierung erfolgt nach folgendem allgemeinen Schema:



Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über die wichtigsten Eliminierungs- und Fragmentierungsreaktionen.

2.1.2.1 Eliminierungen an Benzylidenacetallen

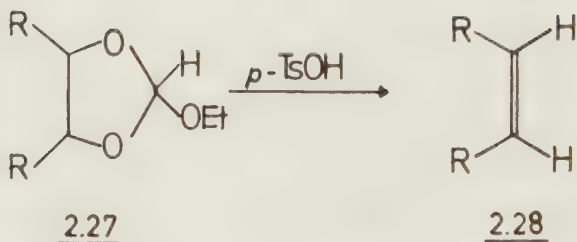
Die Eliminierung von Benzylidenacetallen 2.24 mit Butyllithium führt in stereoselektiver Reaktion zu α -Olefinen³⁶⁾.



Dieses Verfahren läßt sich naturgemäß nur auf bicyclische Zucker anwenden.

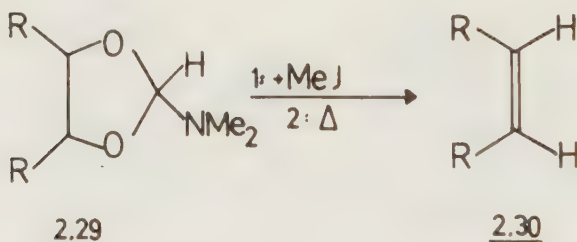
2.1.2.2 Pyrolyse von Orthoestern

Eine weitere wichtige Methode zur Fragmentierung cyclischer Diolderivate ist die Umsetzung von Orthoestern 2.27 unter Säurekatalyse und bei erhöhten Temperaturen zu Olefinen (C₆) und Essigsäure³⁷⁾.



2.1.2.3 Quarternisierung von 2-Dimethylamino-1,3-dioxolanen

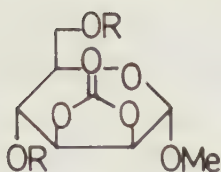
Nach der Methode von Eastwood et al.³⁸⁾ lassen sich 2-Dimethylamino-1,3-dioxolane 2.29 durch Quarternisierung mit Methyljodid und anschließendes Erhitzen in Toluol in ungesättigte Zucker überführen.



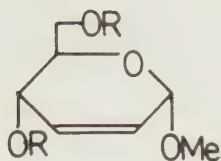
Diese Methode wurde von Hanessian³⁹⁾ zur Darstellung von Kohlenhydrat-Olefinen adaptiert.

2.1.2.4 Eliminierungen an Carbonaten

Ähnlich der Eliminierung von Epoxiden zu Olefinen mit Kaliumthiocyanat⁴⁰⁾ ist die Umsetzung cyclischer Carbonate nach Klemer und Meersmann⁴¹⁾.



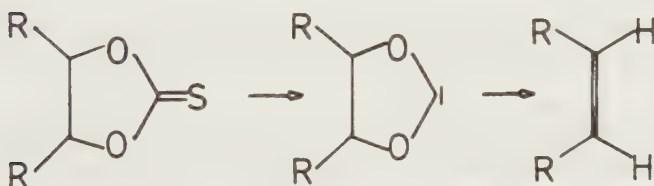
2.31



2.32

2.1.2.5 Corey-Winter-Eliminierung

Eine wichtige und vielseitig verwendbare Methode zur Darstellung ungesättigter Zucker ist die Fragmentierung von Thionocarbonaten mit Trimethylphosphit bei erhöhter Temperatur, die erstmals von Corey, Carey und Winter^{42,43)} 1963 beschrieben wurde:



2.33

2.34

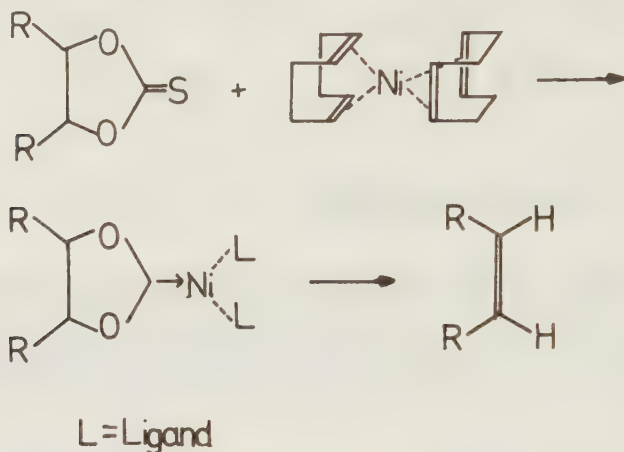
2.35

Diese Reaktion verläuft unter sehr schonenden Bedingungen im neutralen Medium und ist somit zur Darstellung nahezu aller Olefine verwendbar. Da die Eliminierung des Thionocarbonats **2.33** bei erhöhter Temperatur durchgeführt wird, versagt sie lediglich bei thermisch labilen Verbindungen.

Die Reaktion verläuft über eine Carben-Zwischenstufe **2.34**, entstanden durch Abspaltung des Schwefels durch das Tri-

methylphosphit, die unter Decarboxylierung in das Olefin 2.35 übergeht.

Semmelhack und Stauffer⁴⁴⁾ beschrieben eine Variante der Corey-Winter-Eliminierung, die die hohe Reaktivität von Nickel-Katalysatoren ggü. Schwefel zur Fragmentierung der Thionocarbonate ausnutzt.



Die Reaktion verläuft bei tiefen Temperaturen und ist somit für thermisch labile Substanzen eine Erweiterung der Methode.

Die Schwefelabspaltung mit Nickel-Katalysatoren aus Thiocarbonaten ist schon lange bekannt und wurde mit desaktiviertem Raney-Nickel durchgeführt; die Ausbeuten waren meist gering⁴⁵⁾.

3 Oxirane in der Kohlenhydratchemie

Die Epoxide von Kohlenhydraten haben große Bedeutung als Ausgangsverbindungen zur Synthese modifizierter Zucker erlangt^{15,46-48}), da sie einerseits durch verschiedene Synthesewege gut zugänglich sind und andererseits die Möglichkeit der stereoselektiven Einführung einer Vielzahl von Substituenten durch Ringöffnung bieten. Somit eröffnen sie den Zugang zu vielen Verbindungsklassen^{46,49}), z.B. zu verzweigt-kettigen Zuckern^{46,50,56}), Azido- und Aminozuckern^{51,56,57}), Episulfiden⁵²⁻⁵⁵), halogenierten Zuckern^{58,59}) und Desoxyzuckern⁵⁸).

Obwohl Epoxide sowohl durch Basen als auch durch Säuren Ringöffnung eingehen, lassen sich unter milden Bedingungen selektive Reaktionen an anderen Substituenten im Molekül durchführen, ohne daß die Epoxidbindung betroffen wird. Als Beispiele seien genannt:

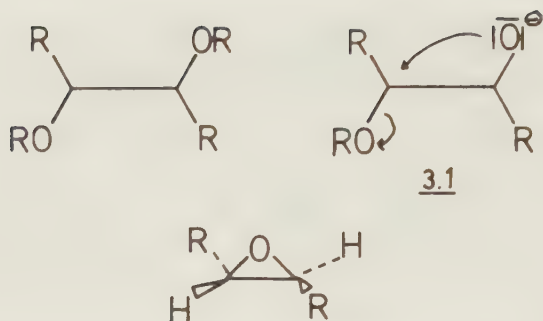
- Veresterungen, Veretherungen⁶⁰)
- Hydrolyse von Benzyliden- und Tritylgruppen^{61,62}).

3.1 Oxirane durch intramolekulare Substitution

Epoxide werden sowohl durch intramolekulare Substitution^{46,48}) an geeigneten Derivaten vicinaler trans-Hydroxylgruppen dargestellt als auch durch Oxidation von Doppelbindungen. Die wichtigsten Methoden werden in den folgenden Kapiteln kurz dargestellt.

3.1.1 Intramolekulare Substitution von Estern

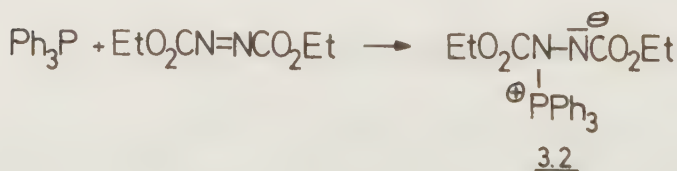
Eine Standardmethode zur Bildung von Oxiranringen im Kohlenhydratmolekül ist die basenkatalysierte intramolekulare Substitution von Sulfonaten⁶³). Das der Sulfonatgruppe benachbarte Kohlenstoffatom kann eine freie oder auch veresterte Hydroxylgruppe tragen⁶⁶).

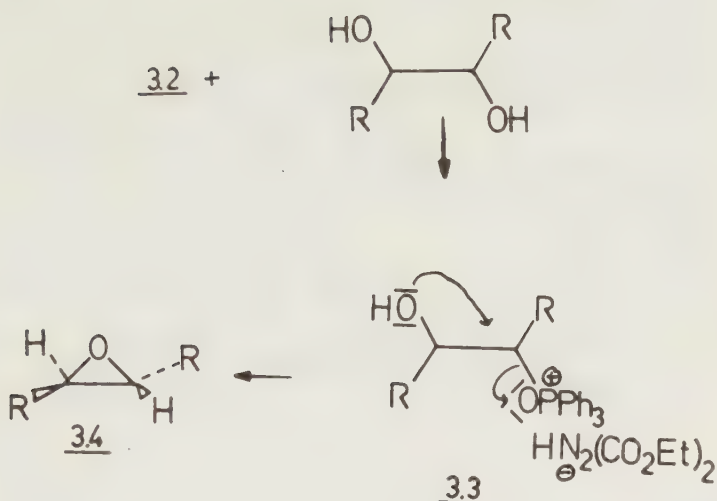


Die Base bildet zunächst ein Oxidation 3.1, das von der dem benachbarten Sulfonatrest entgegengesetzten Seite das Kohlenstoffatom im Sinne einer S_N2 -Reaktion nucleophil angreift und den Epoxidring bildet¹³⁷). Wenn mehrere Hydroxylgruppen zur Verfügung stehen, können sich auch Oxetan- und Furanringe bilden, wobei immer die stabilsten Ringe entstehen¹⁹). Durch selektive Blockierung läßt sich die Reaktion zum gewünschten Produkt lenken.

3.1.2 Epoxidierung mit TPP/DEAD

Die zweite wichtige Methode zur Darstellung von Epoxiden aus vicinalen trans-Diolen ist die Umsetzung mit Triphenylphosphin (TPP) und Diethylazodicarboxylat (DEAD)^{67,68}).





Durch Addition des TPP an das Diethylazodicarboxylat bildet sich ein Betain 3.2, das mit der Hydroxylgruppe des Zuckers zum Phosphoniumsalz 3.3 reagiert, aus dem durch intramolekulare Substitution das Epoxid 3.4 und Triphenylphosphinoxid gebildet werden.

Diese Epoxidierungsmethode ist auch geeignet zur Darstellung von Nucleosid-Epoxiden^{68c}).

3.2 Epoxide durch Oxidation von Olefinen

Die Oxidation von Olefinen mit Persäuren ist eine auch in der Kohlenhydratchemie häufig angewandte Methode⁴⁶).

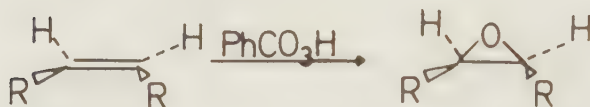
Die Oxidation von Glycalen mit Persäuren ist schon lange bekannt⁶⁹), sie führte unter den Reaktionsbedingungen jedoch häufig zur Hydrolyse der gebildeten Epoxide und damit meist zur Bildung einfacher Zucker.

Mittlerweile lassen sich Epoxide mit unterschiedlichen Oxidationsmitteln in guten Ausbeuten darstellen. Die Reaktion verläuft unter Addition des Sauerstoffs des Oxidationsmittels an die Dop-

pelbindung, und der stereochemische Verlauf der Reaktion ist häufig uneinheitlich.

3.2.1 Oxidation mit Persäuren

Die Oxidation von Olefinen mit Perbenzoesäure ist bekannt seit 1909 unter dem Begriff "Prileschajew-Reaktion"⁷⁰⁾.



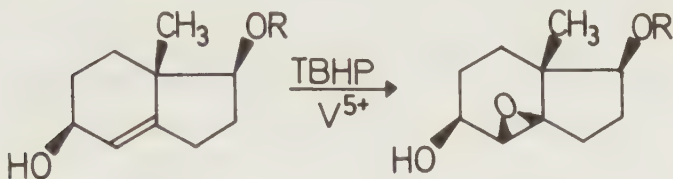
Die Epoxidierung von ungesättigten Zuckern mit Persäuren wie Peressigsäure, Perbenzoesäure oder m-Chlorperbenzoesäure wird in der Kohlenhydratchemie sehr häufig angewendet^{46,71,72)}, ist jedoch oft nicht stereospezifisch und führt bei sehr reaktionsfähigen Epoxiden oft zur successiven Öffnung des Oxiranrings. Zur Umsetzung sehr säurelabiler Olefine ist diese Methode ebenfalls nicht geeignet.

3.2.2 Oxidation mit Hydroperoxiden unter Übergangsmetallkatalyse

Die Oxidation von Olefinen mit tert.-Butylhydroperoxid (TBHP) zu Epoxiden ist schon lange bekannt. Das tert. Butylhydroperoxid wurde zuerst von Milas 1938 dargestellt⁷⁶⁾. Es wurde bereits in den sechziger Jahren zur großtechnischen Darstellung von Propylenoxid eingesetzt⁷⁶⁾, und List und Kuhnlen verwendeten es zuerst zur vanadiumkatalysierten Epoxidierung von Allylalkoholen⁷⁷⁾.

Bekannt wurde das tert.-Butylhydroperoxid vor allem als

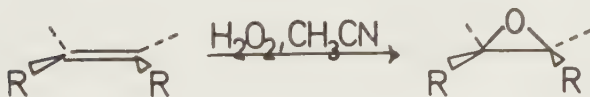
Sharpless-Reagenz, durch Sharpless und Verhoeven^{73,74)}, die intensive Untersuchungen zur Stereoselektivität der Epoxidierung von Allyl- und Homoallylalkoholen mit diesem Reagenz und verschiedenen Übergangsmetallkatalysatoren durchführten und feststellten, daß die Oxidation besonders bei cyclischen Verbindungen überwiegend stereoselektiv verläuft:



Die Reaktion ist auch auf Homoallylalkohole anwendbar, verläuft dann aber nicht mehr stereoselektiv⁷³⁾.

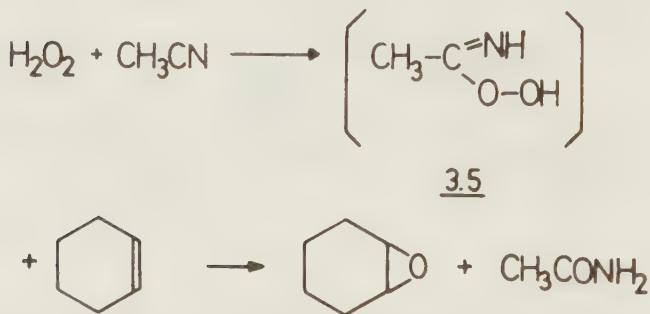
3.2.3 Payne-Oxidation

Die Payne-Oxidation⁷⁸⁾ von Olefinen mit Wasserstoffperoxid und Acetonitril in Gegenwart von Kaliumhydrogencarbonat ist eine sehr schonende Methode zur Darstellung von Epoxiden und der Oxidation mit Persäuren vorzuziehen, wenn säurelabile Olefine umgesetzt werden sollen, da die Payne-Oxidation im schwach basischen Milieu und unter sehr milden Bedingungen abläuft.



Die Stereoselektivität ist allerdings auch bei dieser Reaktion meist niedrig und kann durch stereoelektronische Effekte beeinflusst werden.

Der Mechanismus verläuft über die Bildung einer Peroxyimid-säure – Zwischenstufe 3.5, die nicht mit einem zweiten Molekül Acetonitril reagiert, sondern bei Anwesenheit eines Olefins dessen Doppelbindung für einen Angriff der Peroxidfunktion bevorzugt, wie Payne und Williams dies zuerst bei der Epoxidierung von Cyclohexen feststellten:



Als Varianten der Payne-Oxidation sind die Epoxidierung mit Benzonitril/H₂O₂ und H₂O₂/Trichloracetonitril zu nennen^{78,81)}, das schneller reagiert als Acetonitril selbst, jedoch schlechtere Ausbeuten an Epoxid liefert⁸²⁾.

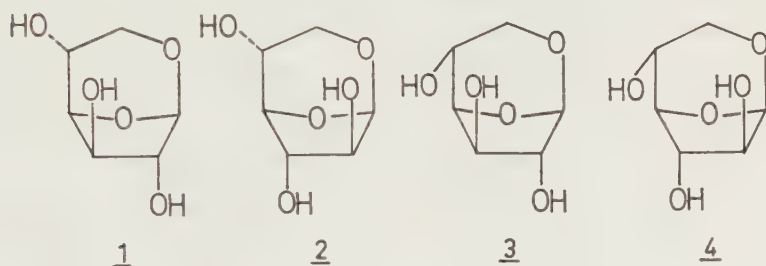
Die Payne-Oxidation wird außer in der Kohlenhydratchemie häufig bei Steroid-Synthesen und auch zur Synthese von Prostaglandinen verwendet^{83,84}).

4.1 Syntheseplan

Heute ist von den acht diastereomeren Enantiomerenpaaren der 1,6-Anhydrohexofuranosen mindestens ein Vertreter der D- oder L-Reihe bekannt.

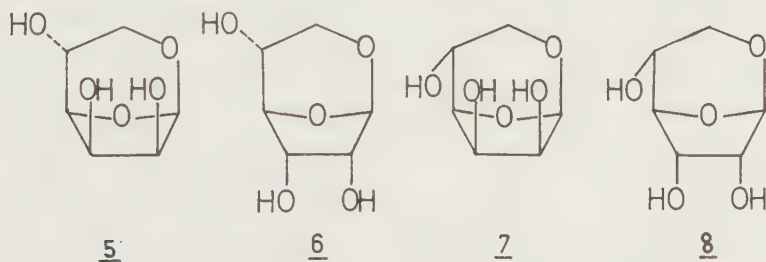
Die acht Diastereomeren lassen sich in zwei Gruppen unterteilen:

1) die Vertreter mit trans-diol-Gruppierung an Position 2 und 3 des Tetrahydrofuranrings:



Schema 1: 2,3-trans-konfigurierte 1,6-Anhydrohexofuranosen

2) die Vertreter mit cis-Diol-Gruppierung an Position 2 und 3 des Tetrahydrofuranrings:

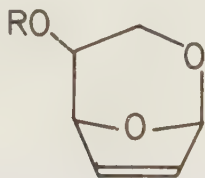


Schema 2: 2,3-cis-konfigurierte 1,6-Anhydrohexofuranosen

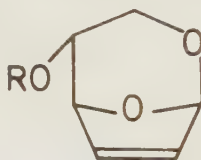
Alle acht Diastereomeren sind aufgrund des ihnen zugrundeliegenden 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octangerüsts der 1,6-Anhydrohexofuranosen geeignete Ausgangsverbindungen zur Synthese von 1,6-Anhydro-2,3-didesoxy-hex-2-enofuranosen:

Die zentralen Syntheseschritte sind die Einführung einer Schutzgruppe an Kohlenstoffatom fünf, anschließend die Eliminierung zur Doppelbindung an Position zwei und drei des Furanoseringes.

Da bei der Einführung der Doppelbindung zwei der drei flexiblen Chiralitätszentren des Moleküls – reversibel – eliminiert werden, reduziert sich die Zahl der Vertreter der 2,3 – ungesättigten 1,6-Anhydrohexofuranosen, abgesehen vom jeweiligen Enantiomeren, auf zwei Vertreter mit β -D-erythro- und α -L-threo-Konfiguration, **13a** und **19a**:

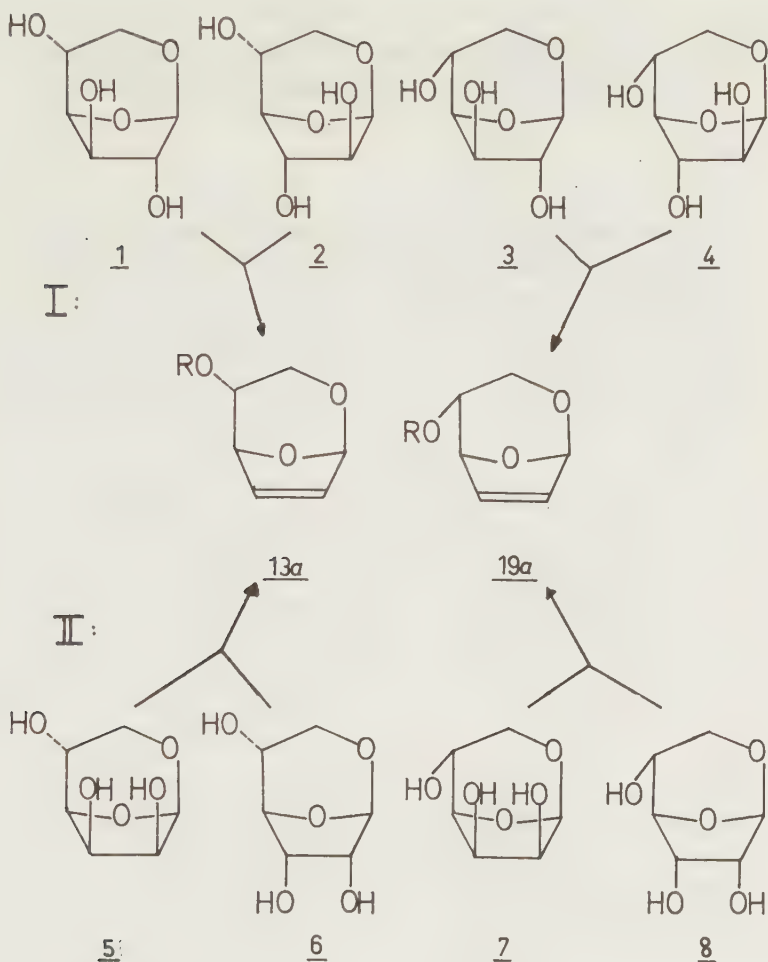


13a



19a

Zur Synthese dieser Olefine gibt es zwei grundsätzliche Synthesestrategien I und II:



Schema 3: Synthesestrategien

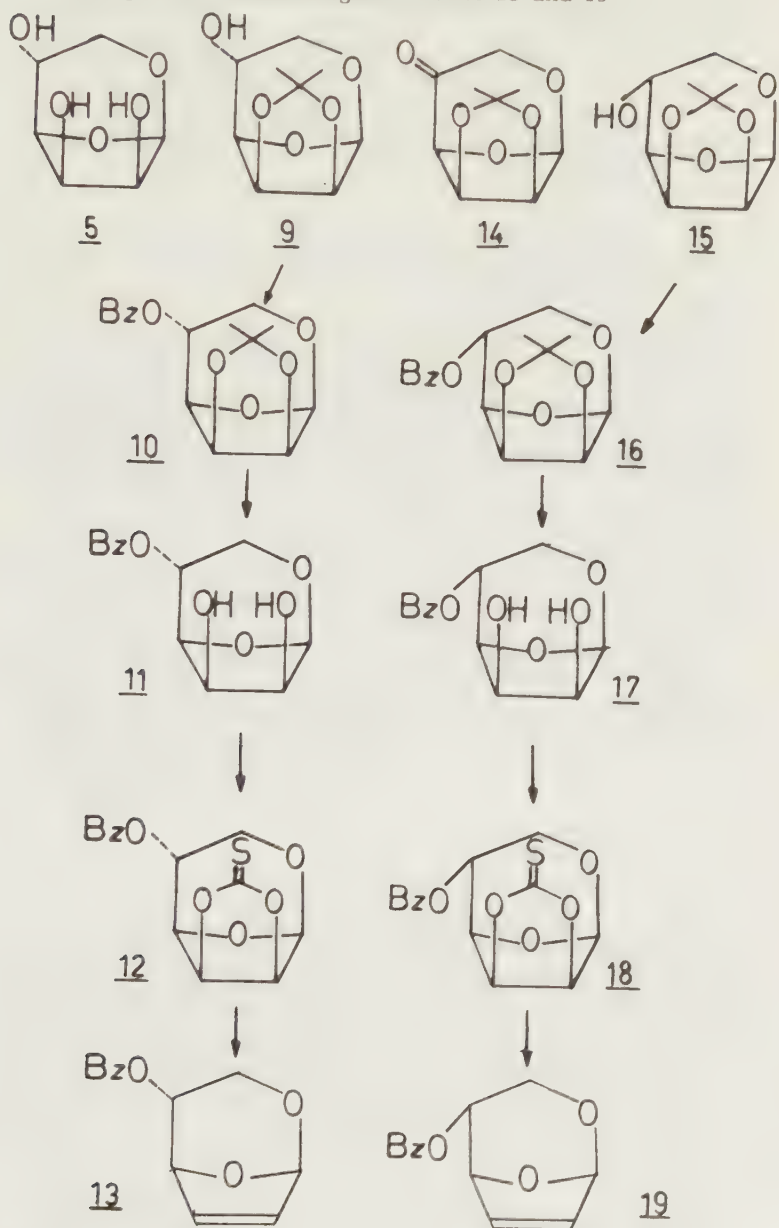
Die erste Strategie beinhaltet die Eliminierung von vicinalen transständigen Hydroxylgruppen, ausgehend von den Diastereomeren der Gruppe 1 (Schema 1), die zweite die Eliminierung von cis-konfigurierten Hydroxylgruppen an Position zwei und drei des Furanoserings (Gruppe 2, Schema 2). Die zweite Syn-

thesestrategie ist die einfachere und sinnvollere:

- die Schutzgruppe an C-5 lässt sich einfach einführen;
- C-2 und C-3 können in einem Schritt blockiert werden;
- 1,6-Anhydromannofuranose ist in einem Schritt darstellbar;
- Corey-Winter-Eliminierung kann eingesetzt werden;

Die Darstellung der beiden Olefine **13** und **19** wird somit, ausgehend von 1,6-Anhydro- β -D-mannofuranose (**5**), nach folgendem Syntheseplan durchgeführt:

Syntheseplan zur Darstellung der Olefine 13 und 19



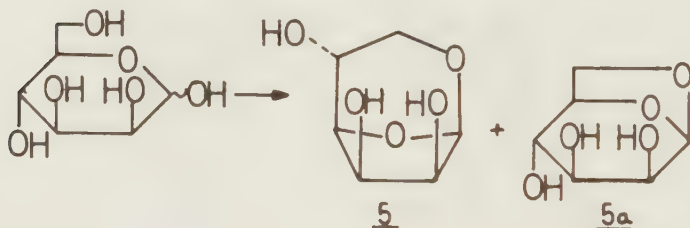
Schema 4: Syntheseplan

4.2 Synthese der isomeren 2,3-ungesättigten 1,6-Anhydro- furanosen

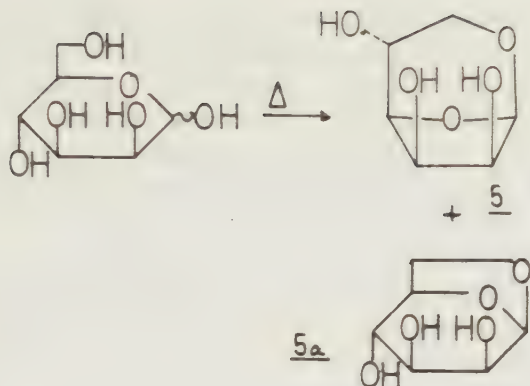
4.2.1 Darstellung von 1,6-Anhydro-5-O-benzoyl- β -D-manno- furanose (11)

Zur Darstellung der 1,6-Anhydro- β -D-mannofuranose (5) gibt es drei Synthesewege:

neben der präparativ aufwendigen Synthese ausgehend von D-Glucose mit einer intramolekularen Anhydridisierung nach einem Patent der Ciba-Geigy als zentralem Syntheseschritt⁸⁵⁾ läßt sie sich auch durch intramolekulare säurekatalysierte Dehydratisierung aus D-Mannose nach einer Methode von Angyal und Beveridge⁸⁶⁾ darstellen:



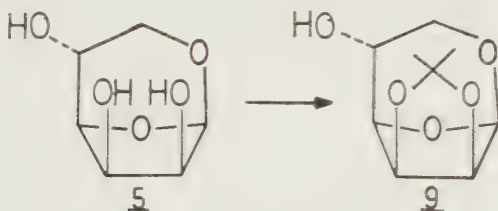
Der Nachteil dieser Methode ist neben sehr aufwendigen Trenn- und Reinigungsschritten und niedrigen Ausbeuten der hohe Lösungsmittelbedarf, da wegen der Gefahr der Oligomerenbildung durch intermolekulare Dehydratisierung die Reaktion in sehr großer Verdünnung durchgeführt werden muß. Daher wurde (5) durch Vakuumpyrolyse von D-Mannose nach einer Methode von Heyns, Köll und Paulsen^{87,88)} dargestellt.



Zwar entsteht (5) auch bei dieser Reaktion nur in geringen Ausbeuten von maximal 3%, aber Pyrolyse und Isolierung von (5) sind einfach und schnell durchzuführen.

In einer Quarzretorte wurde die D-Mannose der Vakuumpyrolyse unterworfen. Je nach Qualität des Vakuums betrugen die Ausbeuten nach Aufarbeitung und Kristallisation⁸⁷⁾ zwischen 1% und 2.8% an (5), bezogen auf eingesetzte Mannose. Schmelzpunkt und Drehwert stimmten mit den Literaturdaten überein.

Die Furanose (5) wurde anschließend nach einer von Heyns, Köll und Paulsen beschriebenen Methode in das Isopropylidenderivat 9 übergeführt:



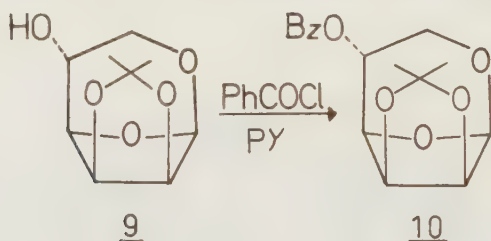
5 wurde in absolutem Aceton aufgeschlämmt, mit wasserfreiem Kupfersulfat versetzt und zwei Tage lang bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Filtration des Kupfersulfats wurde, abweichend

von Kölls Methode⁸⁷⁾, die Acetonlösung noch etwa fünf Stunden lang mit festem Natriumhydrogencarbonat gerührt, um das gelöste Kupfersulfat zu binden. Dieser Schritt war notwendig, da die geringen Mengen gelösten Kupfersulfats bereits ausreichten, um nach dem Einengen der Lösung selbst aus dem kristallinen Produkt **9** eine teilweise Deisopropylidenierung zum Ausgangszucker **1** zu bewirken.

Die Instabilität von **9** ggü. Säuren begründet sich durch die starke sterische Kompression, verursacht durch die endo-Anordnung des Acetalrings im 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octangerüst der 1,6-Anhydrohexofuranosen und die dabei auftretende Gruppenhäufung ekliptisch stehender Substituenten im Furanosering. Die isomere 1,6-Anhydro-2,3-O-isopropyliden- β -D-mannopyranose ist wesentlich stabiler, ebenso wie die 1,6-Anhydro-2,3-O-isopropyliden- β -D-allofuranose mit exo-Anordnung des Isopropylidenrings¹⁴⁾.

Die Isopropylidenverbindung **9** kristallisierte nach Einengen der Acetonlösung spontan und wurde aus Ether/Petrolether umkristallisiert. Schmelzpunkt und Drehwert stimmten mit den Literaturdaten überein.

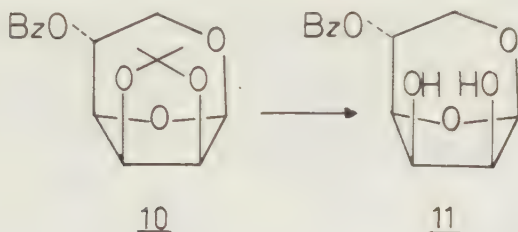
Die freie Hydroxylfunktion in **9** wurde anschließend durch eine Benzoylfunktion blockiert.



Die Veresterung mit Benzoylchlorid in Pyridin nach den allgemeinen Benzoylierungsmethoden ergab nach Aufarbeitung das Benzoat **10** in kristalliner Form, das aus Toluol umkristallisiert wurde.

Die 1,6-Anhydro-5-O-benzoyl-2,3-O-isopropyliden- β -D-mannofu-

ranose (10) wurde mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert zur 1,6-Anhydro-5-O-benzoyl- β -D-mannofuranose (11):



Die Lösung wurde anschließend mit basischem Ionentauscher neutralisiert und zur Trockne eingengt. Das Produkt 11 entstand in kristalliner Form mit 74% Ausbeute, es wurde aus Methanol umkristallisiert.

4.2.2 Darstellung von 1,6-Anhydro-5-O-benzoyl-2,3-dideoxy- β -D-erythro-hex-2-enofuranose (13)

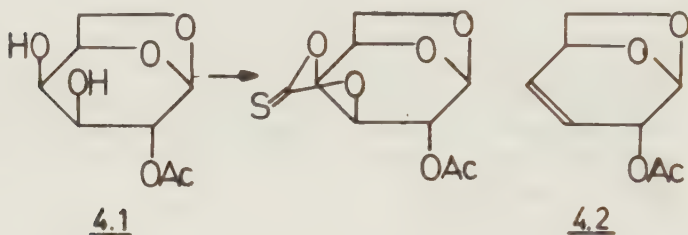
Bei der Wahl der geeigneten Eliminierungsmethode für die 1,6-Anhydro-5-O-benzoyl- β -D-mannofuranose (11) müssen die Stabilität der Ausgangsverbindung 11 und auch die des Olefins 13 ggü. Säuren, Basen und Wärme berücksichtigt werden. Da die Benzoylgruppe von 11 sehr hydrolyseempfindlich ggü. Basen ist, -zur vollständigen Debenzoylierung genügt bereits kurze Einwirkung von basischem Ionentauscher-, läßt sich die Methode der Quarternisierung von Dimethylamino-1,3-dioxolanen nach Hanessian (Kap. 2.1.2.3)^{38,39} nicht anwenden.

Reaktionen in saurem Medium sind ebensowenig anwendbar; wie bereits mehrfach in der Literatur erwähnt, sind 2,3-ungesättigte furanoide Zucker sehr instabil ggü. Säuren und auch Basen^{6,89}).

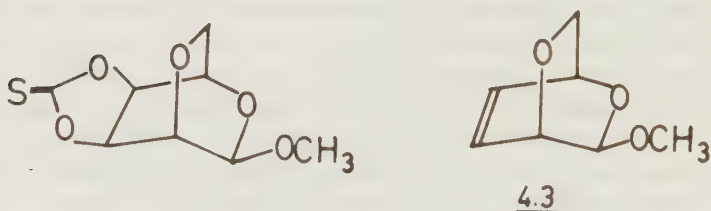
Die geeignetste Methode zur Darstellung der ungesättigten Furanose 13 sollte aufgrund der schonenden Reaktionsbedingungen die Corey-Winter-Eliminierung sein^{42,43}). Sie verläuft im neutralen Reaktionsmedium (vgl. Kap. 2.1.2.5) unter schonenden

Bedingungen in einer stereospezifischen cis-Eliminierung und versagt lediglich bei thermisch labilen Substanzen und bei Verbindungen, die durch Nachbargruppeneffekte Nebenreaktionen eingehen können⁹⁰⁾.

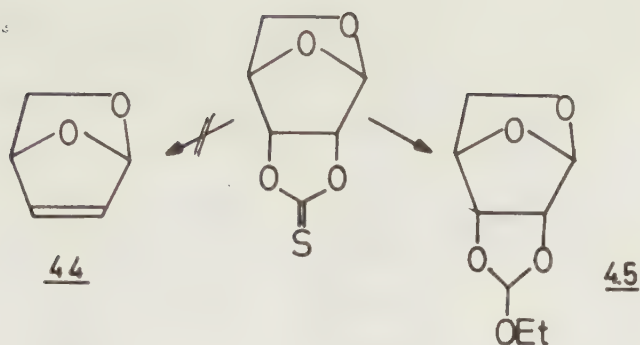
Die Corey-Winter-Methode wurde auch in unserem Arbeitskreis mehrfach zur Synthese von Olefinen eingesetzt. So wurde z.B. die 2-O-Acetyl-1,6-anhydro-3,4-didesoxy- β -D-erythro-hex-3-enopyranose (**4.2**) von Köll, Schultek und Rennecke aus dem entsprechenden cis-Diol **4.1** synthetisiert⁹¹⁾:



In einer analogen Reaktion stellten Köll und Tayman das Olefin **4.3** aus der Reihe der 2,6-Anhydrohex-3-enopyranosen dar⁹²⁾:

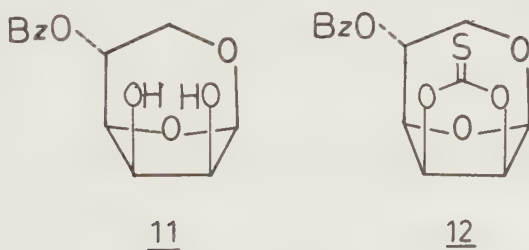


Beim Versuch der Synthese eines furanoiden Olefins, der 1,5-Anhydro-2,3-dideoxy- β -D-glyceropent-2-enofuranose (**4.4**) allerdings versagte die Corey-Winter-Eliminierung, und Köll und Tayman erhielten statt des gewünschten Olefins **4.4** den Orthoester **4.5**⁹³⁾:



Die Entstehung des Orthoesters erfolgt wahrscheinlich durch Reaktion des nach Schwefelabspaltung intermediär entstehenden Carbens mit Trimethylphosphit, da vermutlich die CO_2 -Abspaltung aus sterischen Gründen so stark gehindert ist, daß unter den Reaktionsbedingungen 4.5 zum Hauptprodukt wird⁹³⁾.

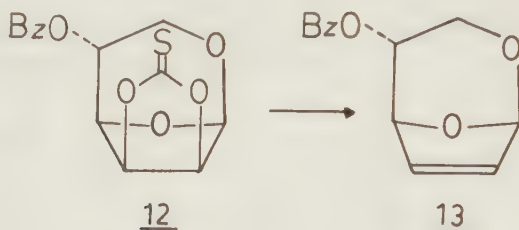
Unter Anwendung der Corey-Winter-Methode wurde zur Darstellung der 1,6-Anhydro-5-O-benzoyl-2,3-didesoxy- β -D-erythrohex-2-enofuranose (13) das Benzoat 11 mit N,N'-Thiocarbonyldiimidazol zunächst zum Thionocarbonat 12 umgesetzt.



Nach Einengen der Reaktionslösung entstand ein brauner, halbfester Brei, der nach einigen Tagen kristallisierte. Das Thionocarbonat 12 wurde durch Beträufeln des Kristallbreis mit Methanol vom Imidazol abgetrennt⁹²⁾ und ohne weitere Kristallisation der

Corey-Winter-Eliminierung unterworfen:

Das Thionocarbonat **12** wurde in frisch destilliertem Trimethylphosphit gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 96 Std. lang unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Laufmittel 2).



Die Eliminierung verlief glatt unter vollständiger Umsetzung von **12**, und die chromatographische Untersuchung zeigte nach beendeter Umsetzung außer dem Olefin-Fleck lediglich ein in geringer Menge vorliegendes Nebenprodukt.

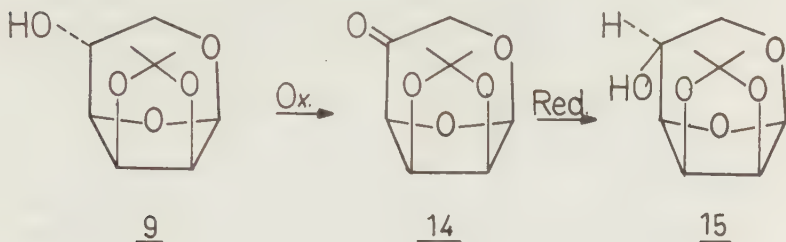
Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (Laufmittel 3) des entstandenen Sirups wurde bei mehreren Darstellungsversuchen Zersetzung des bereits in reiner Form vorliegenden Produkts zu mehreren chromatographisch nicht trennbaren Komponenten beobachtet. Bei Behandeln des Olefins unter Schutzgas war das Olefin einige Zeit stabil und kristallisierte auch aus dem Sirup. Die Kristalle des Olefins zersetzen sich ebenfalls schnell beim Stehen an der Luft.

4.2.3. Darstellung von 1,6-Anhydro-5-O-benzoyl- α -L-gulofuranose

Zur Darstellung des 5-epimeren Olefins **19** wurde, wie in Kap. 4.1 beschrieben, im wesentlichen der analoge Syntheseweg eingeschlagen wie zur Darstellung von **13**. Es zeigte sich, daß sich die Verbindungen der L-gulo-Reihe in einigen Schritten nicht nach der gleichen Methode synthetisieren ließen wie die D-manno-Analoga.

Die Ausgangsverbindung zur Darstellung des Olefins **19** war

ebenfalls die 1,6-Anhydro- β -D-mannofuranose (5). Durch Konfigurationsumkehr an C-5 wird die β -D-manno- in die entsprechende α -L-gulo-Verbindung übergeführt:

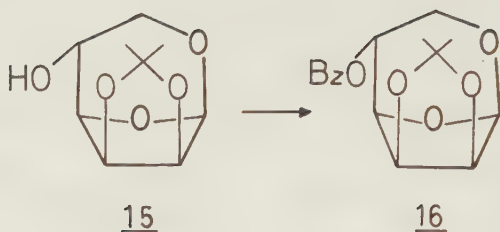


Die Inversion der Konfiguration an C-5 wird erreicht durch eine stereospezifische Oxidations/Reduktionssequenz, wie sie bereits von Heyns, Köll und Paulsen⁸⁷⁾ für die Verbindung 9 gezeigt worden war. Dazu wurde die Verbindung 9 zunächst mit Rutheniumtetroxid^{94,96)} zur Ulose 14 oxidiert^{85,87)}, eine Reaktion, die bei guter Qualität des Rutheniumdioxids mit nahezu quantitativen Ausbeuten verläuft.

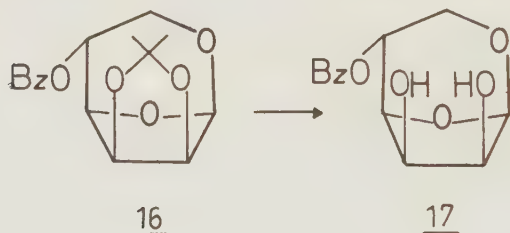
Anschließend wurde die Ulose 14 in etherischer Lösung mit Lithiumaluminiumhydrid in einer stereoselektiven Reduktion zur α -L-gulo-Verbindung 15 reduziert⁸⁷⁾. Der Angriff des Reduktionsmittels erfolgt dabei ausschließlich von der sterisch am wenigsten gehinderten Seite. Diese Beobachtungen wurden zuerst in der Pyranose-Reihe gemacht^{94,95)} und sind auch für furanoide Kohlenhydrate gültig.

Das Reduktionsprodukt 15 wurde nach Aufarbeitung als farbloser Sirup erhalten, der im Kühlschrank spontan kristallisierte und aus Ether/Petrolether umkristallisiert wurde.

Die Isopropylidenverbindung 15 wurde anschließend analog zur D-manno-Reihe mit Benzoylchlorid in Pyridin verestert zum Benzoat 16. Der nach Aufarbeitung erhaltene Sirup wurde aus wenig heißem Toluol kristallisiert, die Ausbeute betrug 68%.



Die saure Hydrolyse der Acetalfunktion von 16 mit verdünnter Salzsäure führte unerwarteterweise zu weitgehender Zersetzung des Benzoats, eine Erklärung für dieses von der manno-Reihe abweichende Verhalten kann nicht gegeben werden. Die Verbindung 16 konnte in glatter Reaktion durch Behandlung mit 60%iger Essigsäure in die 2,3-OH-freie Verbindung 17 übergeführt werden.



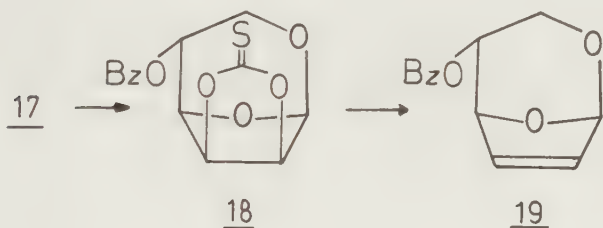
Die Essigsäurelösung wurde nach beendeter Umsetzung eingeeengt und mehrfach mit Toluol nachdestilliert, wobei 17 auskristallisierte. Umkristallisation erfolgte aus Toluol, die Ausbeute betrug 87%.

4.2.4 Corey-Winter-Eliminierung an der 1,6-Anhydro - 5 - O - benzoyl-2,3-O-thiocarbonyl- α -L-gulofuranose (18)

Die Umsetzung von 17 mit N,N'-Thiocarbonyldiimidazol in siedendem 2-Butanon verlief nicht so glatt wie in der manno-Reihe:

neben dem Produkt **18** bildete sich in wasserfreiem 2-Butanon als Lösungsmittel ein Nebenprodukt, wahrscheinlich das entsprechende Acetal aus Zucker und Butanon. Die Umsetzung wurde daraufhin in wasserfreiem Toluol als Lösungsmittel durchgeführt und ergab in glatter Reaktion das Produkt **18**; Nebenprodukte traten nicht auf. Nach Einengen der Reaktionslösung trat sofortige Kristallisation ein, und **18** wurde ebenfalls durch Beträufeln mit Methanol (analog manno-Reihe) vom Imidazol abgetrennt.

Die Eliminierung von **18** in siedendem Trimethylphosphit zum Olefin **19** verlief ebenfalls ohne die Bildung nennenswerter Nebenprodukte innerhalb von einhundert Stunden.



Einengen der Lösung und Säulenchromatographie ergaben das Olefin **19** als farblosen Sirup, der ebenso instabil war wie **13**. Versuche, das Olefin **19** aus trockenem Ether zu kristallisieren, führten zur Zersetzung von **19**.

Aufgrund der extremen Labilität der Olefine **13** und **19** wurden keine C,H-Analysen dieser Verbindungen vorgenommen; ihre Identität wird durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zweifelsfrei bewiesen.

Die beiden Vertreter der 2,3-ungesättigten 1,6-Anhydrohexofuranosen lassen sich, ausgehend von 1,6-Anhydro- β -D-mannofuranose (**5**), in wenigen Reaktionsschritten und in hohen Ausbeuten darstellen. Die Corey-Winter-Eliminierung ist eine hervorragend geeignete Methode zu ihrer Darstellung und führt in glatter Reaktion ohne wesentliche Nebenprodukte zu den Olefinen **13** und **19**. Die Olefine sind extrem säurelabile und hochreaktive Verbindungen.

Eine detaillierte Zusammenfassung der NMR-spektroskopischen Daten der dargestellten Verbindungen sowie ihre Strukturbestimmung aufgrund dieser Daten wird im folgenden Kapitel gegeben.

4.3 NMR-Spektroskopie der dargestellten Verbindungen

Die 1,6-Anhydrohexofuranosen sind aufgrund ihres 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Grundgerüsts konformativ relativ fixierte Verbindungen. Die von der 1,6-Anhydro- β -D-mannofuranose (5) und der 1,6-Anhydro- α -L-gulofuranose (7) vorliegenden Röntgenstrukturanalysen^{97,103,105)} zeigen, daß bei beiden Verbindungen der Furanosering in einer nahezu idealen E_O -Konformation vorliegt, während der die Anhydrobrücke enthaltende Dioxanring die chair-Konformation einnimmt mit einem an C-6 leicht zur half-boat-Konformation abgeflachten Sessel⁹⁷⁾.

Tab.4.1: ¹H-NMR-Daten der dargestellten Verbindungen (Chemische Verschiebungen)

Nr.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6 _{ax}	H-6 _{eq}	LM
9(a)	5.24d	4.73q	5.03q	4.39d	3.74d	4.79q	3.78d	CDCl ₃
10(b)	5.31d	4.77q	5.03q	4.56m	5.13m	4.85q	3.96d	CDCl ₃
11(b)	5.35d	4.27q	4.52q	4.63dt	5.17m	4.41q	3.97dt	CDCl ₃
12(a)	5.26d	5.24q	5.55q	4.86m	5.33m	4.35q	4.02ddd	CDCl ₃
13(a)	5.87d	5.62q	5.92q	5.17d	5.50m	4.53q	4.12q	Pyr.
13(a)	6.10s	6.20q	6.75q	5.02m	5.02m	4.42q	4.06d	Pyr.
13(a)	5.90s	6.25q	6.80q	4.85m	4.85m	4.44q	3.93o	CDCl ₃
14(a)	5.62d	4.84q	5.16q	4.64d	—	4.44s	4.44s	CDCl ₃
15(b)	5.30d	4.50q	4.98q	4.62m	4.40m	4.67q	4.19o	Pyr.
16(b)	5.25d	4.76q	5.07q	4.63t	5.48o	4.62t	4.15o	CDCl ₃
17(a)	5.03d	4.60q	4.60q	4.20m	5.40o	4.20m	4.20m	Pyr.
17(b)	5.08d	4.03o	4.38m	4.46q	5.07m	4.31t	3.87o	DMSO
18(a)	5.53d	5.26q	5.55q	4.96t	5.61o	3.98q	4.35q	CDCl ₃
19(a)	5.65d	5.73d	6.15q	5.35m	4.72m	4.04q	3.57q	Benzol

Anmerkung:

a = Aufnahme mit Bruker WP 80; b = Aufnahme mit Bruker AM 300;
Chem. Verschiebungen der Schutzgruppen: vgl. Kap. 9

Tab. 4.2: Kopplungskonstanten der dargestellten Verbindungen (Hz)

Nr.	$J_{1/2}$	$J_{2/3}$	$J_{3/4}$	$J_{4/5}$	$J_{5/6\text{en}}$	$J_{6/6\text{ex}}$	$J_{6\text{en}/6\text{ex}}$	$J_{4/6\text{ex}}$
9	4.0	8.0	6.4	1.6	3.2	0.8	12.1	
10	4.2	8.7	6.6	2.2	4.1	1.5	13.1	1.3
11	4.4	9.0	6.8	2.4	3.8	1.3	13.1	1.2
12	3.5	9.0	6.6	2.0	5.7/5.2	3.7	13.0	1.0
13	1.1	6.0	1.6	1.4	3.0	2.0	13.0	
14	3.6	7.3	6.6	-	-	-	-	
15	4.4	8.6	6.0	4.4	10.0	7.0	10.4	0.9
16	4.4	8.8	6.1	4.4	10.4	7.2	10.4	1.0
17	4.4	9.4	6.2	4.1	10.1	6.7	12.0	1.2
18	4.0	9.6	6.2	5.2	9.6	7.6	12.2	
19	1.2	6.0	1.6	4.0	9.5	6.2	10.8	

Die 1,6-Anhydromannofuranose 5 und das Isopropylidenderivat 9 sind in der Literatur beschrieben⁸⁷⁾, die spektroskopischen Daten stimmen mit den für 1 und 9 erhaltenen Daten überein.

Die ¹H-NMR-Spektren der dargestellten Verbindungen (Tab. 4.1 und 4.2) lassen sich, mit Ausnahme von 13, nach 1. Ordnung vollständig interpretieren.

Die Protonen H-2 und H-3 der Verbindung 9 sind ggü. der Ausgangsverbindung 5 aufgrund der acetalischen Schutzgruppe deutlich zu tieferem Feld verschoben, die Chemische Verschiebung von H-5 bleibt unverändert. Im Derivat 10 unterliegt H-5 einem deutlichen Tieffeld-Shift durch den stark elektronenziehenden Effekt der Benzoylgruppe an C-5.

Nach Hydrolyse des Acetals zu Verbindung 11 erfolgt naturgemäß eine Hochfeldverschiebung der Protonen H-2 und H-3, und auch H-6_{endo} ist ggü. Verbindung 10 zu höherem Feld verschoben, und zwar um etwa 0,4 ppm. Der umgekehrte Effekt war schon bei 9 zu beobachten gewesen, obgleich hier der Lösungsmittelwechsel von D₂O zu CDCl₃ nicht unberücksichtigt bleiben darf.

Im Thionocarbonat 12 erkennt man deutlich, daß sich der stark elektronenziehende Thiocarbonylsubstituent auf die Chem. Verschiebungen nicht nur von H-2 und H-3, sondern auch auf H-1, H-4 und H-5 im Sinne eines Tieffeld-Shifts auswirkt.

Die Verbindung 13 zeigt ein für ungesättigte Verbindungen charakteristisches Spektrum:

Die olefinischen Wasserstoffatome liegen aufgrund der Anisotropie der C=C-Doppelbindung bei tiefstem Feld und zeigen die charakteristische Dublett-Dublett-Struktur, die für dieses Olefin zu erwarten ist. H-4 und H-5 überlagern sich zu einem Multiplett höherer Ordnung, sowohl in dem in CDCl₃ als auch in dem in deut. Pyridin aufgenommenen Spektrum, die Kopplungskonstante J_{4,5} konnte daher nicht bestimmt werden.

Die Verbindungen 15 bis 19 der L-gulo-Reihe zeigen analog zur D-manno-Reihe die durch die Derivatisierungen zu erwartenden Veränderungen in den Chemischen Verschiebungen.

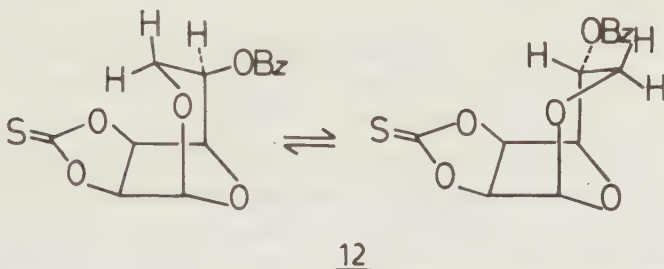
Die Kopplungskonstanten der dargestellten Verbindungen sind in Tab. 4.2 zusammengefaßt.

Betrachtet man die Kopplungskonstanten der dargestellten Verbindungen in der Reihenfolge 9, 10, 11 für die Reihe der Derivate der 1,6-Anhydromannofuranose 5, so stellt man fest, daß nur geringfügige Veränderungen in den Kopplungskonstanten vorliegen. Das bedeutet, die Konformation der Verbindungen bleibt im wesentlichen unverändert eine Envelope-Konformation (E_0) des furanoiden Rings und eine chair-Konformation des 1,3-Dioxanrings.

Die furanoide Struktur der dargestellten Verbindungen steht in guter Übereinstimmung mit den Werten für die Kopplungskonstanten. Das Spektrum der 1,6-Anhydro-5-O-benzoyl-2,3-O-thiocarbonyl- β -D-mannofuranose (12) zeigt ggü. den Verbindungen 9, 10 und 11 eine Aufweitung der Kopplungskonstanten von $J_{5,6endo}$ und $J_{5,6exo}$. Sie ist zum einen in geringem Maße lösungsmittelabhängig: $J_{5,6endo}$ beträgt bei dem in $CDCl_3$ aufgenommenen Spektrum 5,7 Hz und bei dem in deut. Pyridin aufgenommenen 5,2 Hz, zum anderen durch eine Konformationsänderung zu erklären: Die Aufweitung der Kopplungskonstanten und auch deren Lösungsmittelabhängigkeit deuten darauf hin, daß im Thionocarbonat 12 eine veränderte Konformation des 1,3-Dioxanrings vorliegt, und zwar eine starke Abflachung des Sessels an C-6 in Richtung auf eine boat-Konformation: Der Diederwinkel H-5 - H-6_{exo} beträgt in der chair-Konformation etwa 80° , in der boat-Konformation nahezu 180° , so daß die Aufweitung der Kopplungskonstante, bedingt durch die Änderung des Diederwinkels zwischen H-5 und H-6_{exo} auf eine deutliche Abflachung des Sessels an C-6 dieses Moleküls hinweist.

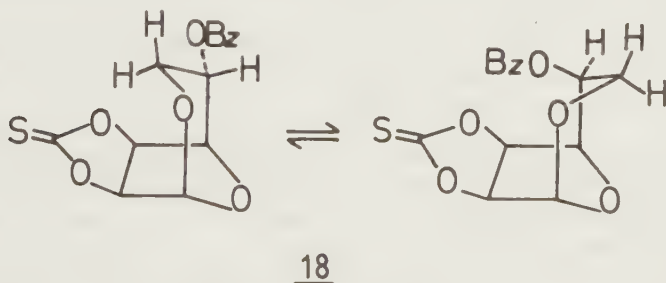
Der Diederwinkel H-5,6_{endo} von etwa 60° hingegen unterliegt in beiden Konformationen praktisch keiner Änderung (vgl. Schema 5), so daß die Aufweitung von H-5, H-6_{endo} von 1,5 Hz im Isopropylidenderivat 10 auf 3,7 Hz in 12 einem anderen Effekt zugeschrieben werden muß: In der chair-Konformation liegen der Anhydroring-Sauerstoff (O-1) und H-5 bzw. der Benzoylsubstituent und H-6_{endo} jeweils in trans-Anordnung vor, was aufgrund der hohen Elektronegativität beider Substituenten zu einer Verkleinerung des Werts der H-5/6_{endo}-Kopplungskonstante führt. Diese trans-Anordnung wird beim Umklappen in die boat-Konformation aufgehoben und hat dann eine Erhöhung

der Kopplungskonstante $J_{5,6\text{endo}}$ zur Folge, die auch im Spektrum beobachtet wird.



Schema 5: Thionocarbonat der D-manno-Reihe

In der Reihe der epimeren L-gulo-Verbindungen, 15, 16, 17, 18 liegen die Kopplungskonstanten insgesamt im gleichen Rahmen. Im Thionocarbonat 18 ist keine Änderung der Kopplungskonstante $J_{5,6\text{endo}}$ und $J_{5,6\text{exo}}$ im Vergleich zu 16 und 17 zu beobachten. Das Molekül nimmt demnach die chair-Konformation ein; trotz der räumlichen Nähe der beiden sperrigen Substituenten Thiocarbonyl und Benzoyl ist sie die günstigere Konformation, da ein Umklappen des Sessels in die boat-Konformation eine noch größere sterische Wechselwirkung dieser Substituenten zur Folge hätte:



Schema 6: Thionocarbonat der L-gulo-Reihe

Die dargestellten Verbindungen zeigen ausgeprägte Long-Range-Kopplungen⁹⁸⁾ $J_{4,6\text{exo}}$, $J_{3,5}$ und $J_{1,3}$ von etwa 0.8 - 1.3 Hz. Die 4J -Kopplungen sind i.a. in gesättigten, sterisch nicht fixierten Verbindungen kleiner als 1 Hz, in den 1,6-Anhydrofuranosen

dagegen, die sterisch fixierte Systeme darstellen, vergrößern sich die Werte der Long-Range-Kopplungen auf die Größe der beobachteten Werte.

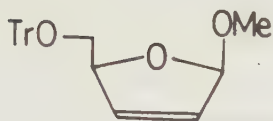
In der Reihe der ^1H -NMR-Spektren der dargestellten Verbindungen fällt das Spektrum der 1,6-Anhydro-5-0-benzoyl- α -L-gulofuranose (17) etwas aus dem Rahmen:

In dem in deut. Pyridin und auch Pyridin/Benzol-Gemisch aufgenommenen ^1H -NMR-Spektrum dieser Verbindung überlagerten sich die Signale von H-4, H-6_{endo} und H-6_{exo} bei 4.2 ppm und die von H-2 und H-3 bei 4.6 ppm zu nicht interpretierbaren Multipletts. Die Interpretation des Spektrums gelang durch Aufnahme eines 300MHz-Spektrums in deut. DMSO als Lösungsmittel (vgl. Tab.4.1 und 4.2). Die Chem. Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Protonen liegen im erwarteten Bereich, auch eine Fernkopplung H-4/H-6_{exo} ist zu beobachten. Das Spektrum zeigt darüberhinaus Dubletts bei 5.01 und 4.98 ppm, die den Hydroxylgruppen an C-2 und C-3 zuzuordnen sind und Kopplungen zu H-2 bzw. H-3 von jeweils 5 Hz aufweisen. Die Signale der Hydroxylgruppen sind in deut. DMSO als Lösungsmittel bei sehr reinen, säurefreien Substanzen häufig zu beobachten⁹⁸⁾.

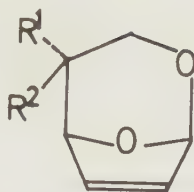
Die isomeren ungesättigten Furanosen 13 und 19 weisen im Bereich der Doppelbindung - wie zu erwarten - fast gleiche Kopplungskonstanten von $J_{1,2}$ von etwa 1 Hz, $J_{2,3}$ von 6 Hz und $J_{3,4}$ von 1.6 Hz auf und dazu die erwarteten Kopplungen der vicinalen Protonen in gleicher Größenordnung wie die übrigen dargestellten Verbindungen.

Die vicinale ^3J -Kopplung von H-2 und H-3 liegt mit 6 Hz in dem für Olefine zu erwartenden Bereich, da die cis-Kopplung in sterisch gespannten Olefinen kleiner ist als in ungespannten Systemen und auch in der Literatur i.a. mit etwa 5-6 Hz angegeben wird⁹⁸⁾. Die erhaltenen ^3J -Kopplungskonstanten für H-1, H-2, H-3 und H-4 sind nahezu identisch mit denen einer von Köll und Deyhim dargestellten ungesättigten Furanose, dem Methyl-2,3-didesoxy-5-0-(triphenylmethyl)- β -D-glyceropent-2-enofuranosid 4.6⁹³⁾. Es handelt sich hier zwar nicht um eine Anhydrofuranose, jedoch bestätigen die Werte eindeutig die "Cyclopenten-Struktur" der in 1- und 4-Stellung unsym-

metrisch substituierten Furanose:



4.6



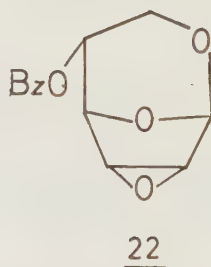
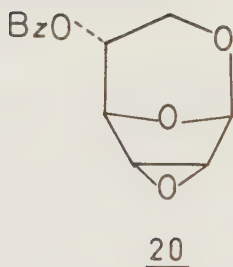
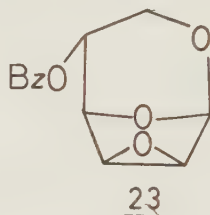
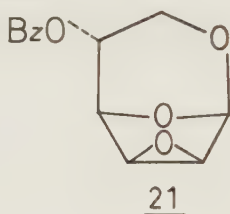
13: $R^1 = \text{OBz}$, $R^2 = \text{H}$

19: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OBz}$

4.4 Darstellung der 1,6:2,3-Dianhydrohexofuranosen

Während Epoxide von Anhydrozuckern mit pyranoidem Grundgerüst schon lange bekannt sind, ist aus der Reihe der 1,6:2,3-Dianhydride mit furanoidem Grundgerüst bislang noch kein Vertreter beschrieben.

Ziel dieses Teils der Arbeit ist die Oxidation der 2,3-ungesättigten Furanosen **13** und **19** zu den entsprechenden Epoxiden. Folgende vier Isomere können bei der Oxidation der Olefine **13** und **19** entstehen:



4.4.1 Darstellung von 5-O-Benzoyl-1,6:2,3-dianhydro- β -D-allofuranose (**20**)

Zur Oxidation von Olefinen gibt es, wie in Kap.3.2 beschrieben, im wesentlichen drei Methoden:

- 1: Sharpless-Oxidation⁷³⁾
- 2: Prileschajew-Oxidation und Varianten^{70,71)}
- 3: Payne-Oxidation und Varianten⁷⁸⁾.

Die Sharpless-Oxidation wird angewendet zur Oxidation von

Allyl- und Homoallylalkoholen und kann somit in dieser Arbeit nicht herangezogen werden, da die Olefine **13** und **19** an C-5 die Benzoylschutzgruppe tragen und eine Hydrolyse dieser Schutzgruppe wahrscheinlich nicht überstünden.

Die Oxidation mit Persäuren ist eine in der Kohlenhydratchemie generell angewandte Methode zur Darstellung von Epoxiden.

Versuche, das Olefin **13** mit m-Chlorperbenzoesäure zu oxidieren, führten, wenn ungereinigte, handelsübliche Säure eingesetzt wurde, zur schnellen Zersetzung des Olefins, bevor die Bildung eines Epoxids zu beobachten war.

Nach Entfernung der in m-Chlorperbenzoesäure enthaltenen m-Chlorbenzoesäure war das Olefin ggü. der Persäure überraschenderweise zunächst inert, bei gelindem Erwärmen des Reaktionsgemisches trat langsame Zersetzung ein, ohne daß in der dünnschichtchromatographischen Untersuchung die Bildung eines Epoxids festzustellen war.

Das Olefin **13** wurde deshalb nach der Payne-Oxidation, einer sehr milden Epoxidierungsmethode, umgesetzt.

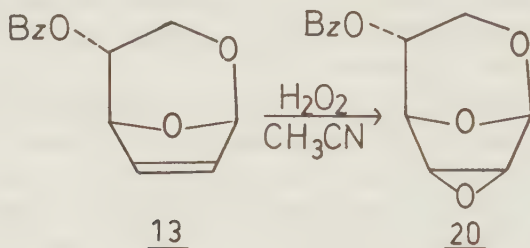
Die Stereoselektivität der Epoxidierung wird hauptsächlich durch sterische Effekte beeinflusst. Im Fall der zu oxidierenden Furanosen **13** und **19** sollten der Einfluß der Anhydrobrücke und des Substituenten an C-5 den Verlauf der Epoxidierung stark beeinflussen: Im Fall des β -D-erythro-Olefins **13** (vgl. Schema 6) wäre eventuell die Bildung beider isomeren Epoxide **20** und **21** zu erwarten, im Falle der Epoxidierung von **19** sollte aber das L-talo-Epoxid **22** ausschließlich oder zumindest in großem Überschuß gebildet werden.

Das Olefin **13** wurde in Methanol gelöst und mit Kaliumhydrogencarbonat und Acetonitril versetzt und auf 0°C gekühlt. Die Wasserstoffperoxidlösung wurde zugetropft und das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte bereits nach einer Reaktionszeit von etwa zwei Stunden die Bildung eines Produktflecks an, nach zwei Tagen Reaktionsdauer hatte sich das Olefin **13** komplett und ohne Bildung von Nebenprodukten umgesetzt.

Nach Aufarbeitung und Einengen der Lösung entstand ein farbloser Sirup, der aus Methanol kristallisierte.

Die Ausbeute an kristalliner Verbindung **20** betrug 60%.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zeigen, daß sich in stereoselektiver Reaktion ausschließlich das Epoxid mit exo-ständiger Epoxidfunktion, die 5-O-Benzoyl-1,6:2,3-dianhydro- β -D-allofuranose (**20**), gebildet hat.



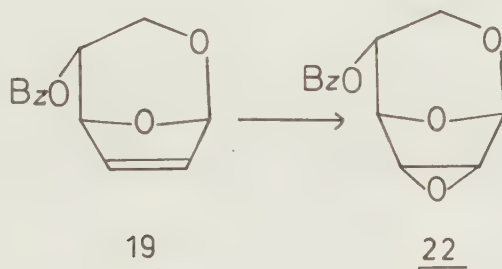
4.4.2 Darstellung von 5-O-Benzoyl-1,6:2,3-dianhydro- α -L-talofuranose (**22**)

Die Oxidation des α -L-threo-Olefins **19** verlief erheblich langsamer als die von **13**, und ein Teil des Olefins zersetzte sich schon bei Zugabe der H_2O_2 -Lösung trotz Eiskühlung, bevor auf dem Chromatogramm eine Epoxidbildung zu beobachten war.

Erst nach zwei Tagen Reaktionszeit zeigte sich bei der chromatographischen Untersuchung ein schwacher brauner Epoxidfleck. Die Umsetzung war nach fünfzehn Tagen beendet, und das Dünnschichtchromatogramm zeigte außer dem Epoxidfleck mehrere übereinanderliegende schwarzgefärbte Flecke der Nebenprodukte. Das Produktgemisch wurde i. V. eingengt und dickschichtchromatographisch gereinigt (Laufmittel 2, Elution mit Benzol).

Die Oxidation des Olefins **19** führte ebenfalls zur stereospezifischen Bildung nur des Epoxids mit exo-ständiger Epoxidfunktion.

tion, der 5-0-Benzoyl-1,6:2,3-dianhydro- α -L-talofuranose (22):



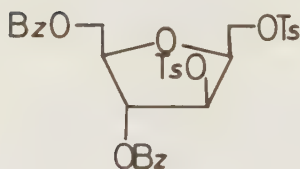
Das Epoxid 22 entstand als farbloser Sirup, der nach einigen Tagen kristallisierte. Aufgrund der Zersetzlichkeit des Olefins 19 waren die Ausbeuten an Epoxid sehr gering, die ^{13}C -, ^1H - und Massenspektren belegen aber eindeutig die Identität des Epoxids 22, wie in Kap. 4.5 gezeigt werden wird.

4.4.3 Versuchte Darstellung von 1,6:2,3-Dianhydro- β -D-mannofuranose (**30**)

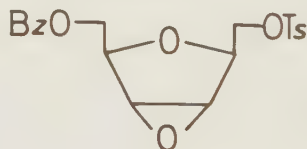
Da bei der Oxidation von 2,3-ungesättigten Anhydrofuranosen in stereoselektiver Reaktion die exo-ständigen Oxirane gebildet werden, wurde versucht, auf dem Wege einer intramolekularen Substitution das Epoxid **21** mit freier Hydroxylfunktion an C-5 darzustellen.

Die basenkatalysierte intramolekulare Substitution von Tosylaten vicinaler trans-Diole als eine der generellen Epoxidierungsmethoden wurde zur Darstellung von **30** herangezogen. Diese Reaktion ist nicht nur für Pyranosen, sondern auch für eine Reihe furanoider Zucker in der Literatur beschrieben^{56,100-102}).

So wurde z.B. das von Mubarak und Brown als Zwischenprodukt der Muscarin-Synthese hergestellte 2,5:3,4-Dianhydro-1-O-p-tosyl-D-allitol (**4.8**) durch Natriummethanolat-Katalyse aus der Umsetzung von **4.7** erhalten⁹⁹).



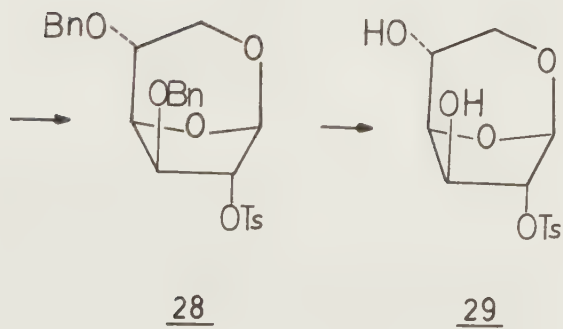
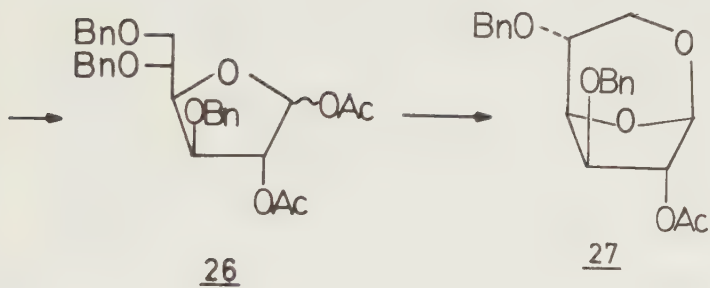
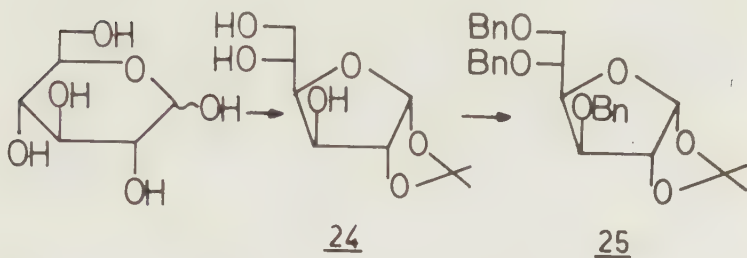
4.7



4.8

Zur Darstellung des Epoxids mit endo-Anordnung bzgl. der 1,6-Anhydrobrücke sollte die Ausgangsverbindung zum einen idealerweise die 1,6-Anhydridfunktion bereits enthalten, da diese ggü. Säuren und Basen stabiler ist als die Epoxidfunktion, zum anderen sollte sie vicinale, trans-ständige Substituenten in 2,3-Stellung des Furanosreings besitzen, die der D-gluco- bzw. der L-ido-Konfiguration entsprechen (vgl. Kap. 3.1) und eine gute Austrittsgruppe an C-2 besitzen.

Folgender Syntheseweg wurde eingeschlagen:

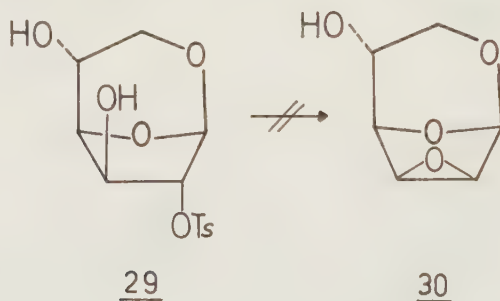


Die Reaktionssequenz ausgehend von D-Glucose beinhaltet die Darstellung der 1,2-Di-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranose (26), die durch einen Cyclisierungsschritt nach einer Variante^{17c)} eines Patents der Ciba-Geigy⁸⁵⁾ in das Anhydrid 27 umgewandelt wird. Hydrolyse der Acetylgruppe in 27 und anschließende Tosylierung ergeben 28, das hydrogenolytisch debenzyliert wird zur 1,6-Anhydro-2-O-tosyl- β -D-glucofuranose (29), der Ausgangsverbindung zur Epoxidierung zu 30. Alle nach diesem Syntheseweg dargestellten Verbindungen sind bis zu 29 literaturbekannt, deshalb wird auf eine detaillierte Beschreibung der Synthesen verzichtet (vgl. exp. Teil). Die physikalischen Daten der erhaltenen Verbindungen stimmten mit den jeweiligen Literaturdaten überein.

Das Tosylat 29 wurde in Methanol gelöst, mit einer zunächst katalytischen Menge Natriummethanolatlösung versetzt und bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt.

Als nach ca. 100 Std. keine Produktbildung zu erkennen war, wurde weitere Natriummethanolatlösung zugesetzt.

Nach weiteren zwei Tagen wurde die Lösung langsam erwärmt und schließlich unter Rückfluß erhitzt, ohne daß ein Reaktionsfortschritt zu erkennen war.

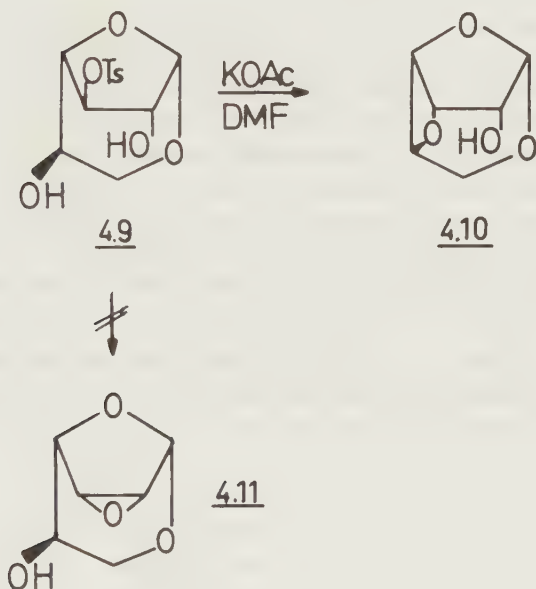


Die Reaktion wurde abgebrochen und das Tosylat 29 nach Aufarbeitung unzersetzt zurückgewonnen. Weitere Versuche, das Epoxid mit manno- oder gulo-Konfiguration zu synthetisieren, wurden nicht unternommen.

Da die Epoxidierung von furanoiden Systemen durch intramole-

kulare Substitution in der Literatur bekannt ist, ist die 1,6-Anhydridfunktion und die damit verbundene sterisch fixierte Molekülgeometrie verantwortlich für das Mißlingen der Epoxidierung zum endo-Epoxid.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen ist eine Untersuchung von Köll und Schulz zur intramolekularen Anhydridisierung der 1,6-Anhydro-3-O-tosyl- α -D-galactofuranose (**4.9**)¹⁰³:



Die intramolekulare Substitution der Tosylgruppe führt ausschließlich zum 1,6:3,5-Dianhydroderivat **4.10**, das entsprechende 1,6:2,3-Dianhydrid **4.11** wird nicht gebildet.

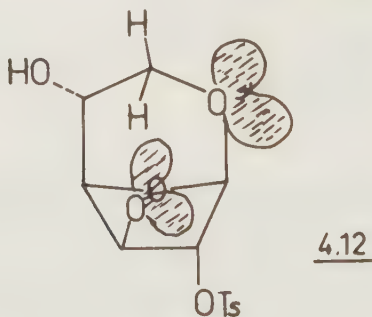
Zwar ist diese Reaktion nur bedingt vergleichbar mit der versuchten Umsetzung des Tosylats **29** der D-glucio-Reihe, da in **4.9** zwei konkurrierende Zentren zur Anhydridbildung zur Verfügung stehen, dennoch war in **4.9** zumindest die Bildung einer geringen Menge des Epoxids **4.11** erwartet worden.

Für den stereoselektiven Verlauf der Epoxidierung zu **20** und **22** sind im wesentlichen sterische Gründe ausschlaggebend, da der Angriff der intermediär gebildeten Peroxyimidsäure auf die Doppelbindung im Verlauf der Payne-Oxidation von der der Anhydrobrücke abgewandten Seite, die zum exo-Produkt führt, sterisch ungehindert ist, während der endo-Seiten-Angriff stark gehindert wird.

Beim Olefin **19** wirkt eine zusätzliche sterische Hinderung durch den äquatorial orientierten Benzoylsubstituenten an C-5, die sich zusätzlich auf die Epoxidbildung auswirkt.

Für das Mißlingen einer intramolekularen Substitution der Tosylate **29** und **4.9** zu den entsprechenden Epoxiden ist ebenfalls die sterische Hinderung durch den 1,6-Anhydroring verantwortlich. Die Tendenz zur Bildung eines Epoxids durch intramolekulare Substitution ist umso größer, je leichter die an der Epoxidbildung beteiligten Substituenten die antiperiplanare Konformation im Molekül einnehmen können. Im Molekülgerüst der 1,6-Anhydrohexofuranosen schließen die Substituenten aber lediglich einen Winkel von 120° ein. Da das Molekül konformativ fixiert ist, wird eine intramolekulare Substitution stark gehindert.

Des weiteren spielen bei der Umsetzung von **29** auch elektronische Effekte eine Rolle, die schon im frühen Übergangszustand der Substitution wirksam werden:



Zur Bindungsbildung müssen sich die freien Elektronenpaare des Anhydroringsauerstoffs O-6 und des substituierenden Sauerstoffs

O-3 im Übergangszustand der Reaktion parallel ausrichten und sehr stark räumlich annähern:.

Diese Anordnung in 4.12 ist energetisch sehr ungünstig, und die Abstoßung dieser Elektronenpaare, zusätzlich zu der starken räumlichen Annäherung der freien Elektronenpaare von O-3 an das endo-H-Atom von C-6, die ebenfalls eine Abstoßung hervorruft, verhindern zusätzlich und in stärkerem Maße als der sterische Effekt der konformativen Fixierung die Epoxidbildung auf dem Wege der intramolekularen Substitution¹⁴⁾.

4.5 NMR-Spektroskopie der dargestellten 1,6:2.3-Dianhydride

Die ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen 20 und 22 (Kap. 9) belegen klar die Oxiranstruktur: Die Signale für C-2 und C-3 in 20 bzw. 22 liegen bei 49 ppm und damit bei deutlich höherem Feld als die Signale der übrigen Kohlenstoffatome⁹⁸⁾. Die Chemische Verschiebung der Epoxidkohlenstoffe steht im Einklang mit den für Oxiranringe angegebenen Literaturdaten⁹⁸⁾.

Die ^1H -NMR-Spektren zeigen neben den erwarteten Chemischen Verschiebungen der Protonen H-1, H-4, H-5 und H-6, die etwa denen der Verbindungen 11 bzw. 17 entsprechen (vgl. Tab.4.1), während H-2 und H-3 jeweils als Dublett vorliegen mit der Kopplungskonstante $J_{2/3} = 3.0 \text{ Hz}$. Die Kopplungen $J_{1/2}$ und $J_{3/4}$ betragen 0 Hz, das bedeutet, daß H-1 und H-2 einerseits und H-3 und H-4 andererseits einen Winkel von jeweils etwa 90° einnehmen. Diese Kopplungskonstante steht mit der vorgeschlagenen exo-Anordnung der Epoxide 20 und 22 im Einklang. Die Kopplung $J_{2/3}$ beträgt 3.0 Hz in beiden Epoxiden und steht ebenfalls im Einklang mit den für vicinale cis-ständige Protonen an Epoxidringen - je nach Elektronegativität der Substituenten am Dreiring - in der Literatur⁹⁸⁾ beschriebenen Bereich von 2 bis 5 Hz.

Die 1,6-Anhydrohexofuranosen sind seit langer Zeit bekannt und charakterisiert, und ihre Schutzgruppenchemie ist umfassend untersucht worden. Infolge des konformativ fixierten 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-Grundgerüsts der 1,6-Anhydrohexofuranosen lassen sich stereo- und regioselektive Blockierungs- und Deblockierungsreaktionen gezielt durchführen, ohne daß alle Substituenten geschützt werden müssen.

Die Bedeutung der 1,6-Anhydrofuranosen und ihrer Derivate, vor allem der in dieser Arbeit synthetisierten ungesättigten Anhydride und Dianhydride, liegt vor allem in ihrer Verwendbarkeit als chirale Synthons für die enantioselektive Synthese von Naturstoffen, da die reaktiven und hochfunktionalisierten Verbindungen **13**, **19**, **20** und **22** für vielfältige Synthesen einsetzbar sein sollten.

Die Strukturen der dargestellten Verbindungen wurden mit Hilfe der spektroskopischen Daten und durch Vergleich mit der Literatur belegt.

Weiterführende Untersuchungen zur Chemie der 1,6-Anhydrohexofuranosen können in der Darstellung der bislang nicht bekannten 1,6:2,3-Dianhydride mit D-manno- und L-gulo-Konfiguration liegen sowie in der Untersuchung der Regioselektivität der Ringöffnung des Epoxidrings dieser Verbindungen.

5 Einleitung zur Chemie der Nitrozucker

In der Kohlenhydratchemie spielen C-C-Verknüpfungen eine wichtige Rolle zur Synthese seltener Kohlenhydratderivate und in der Natur nicht vorkommender Zucker¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾.

Kettenverlängerungsreaktionen an Zuckern sind schon seit langer Zeit bekannt. Zu den wichtigsten Verfahren gehören:

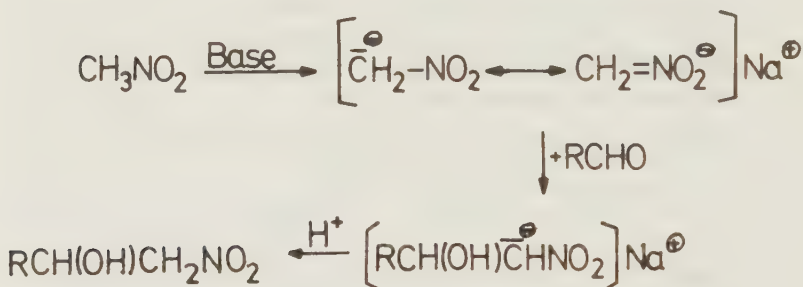
- die Kiliani-Fischer-Cyanhydrin-Synthese¹¹⁰⁾
- die Wittig-Reaktion^{111,123)}
- die Umsetzung mit Diazomethan^{112,113)}
- die Grignard-Reaktion^{114,115)}
- die Knoevenagel-Kondensation^{116,117)}
- die radikalische Addition mit Tributylzinnhydrid^{118,119)}
- die Nitromethankondensation¹²⁰⁻¹²²⁾

Während die Nitromethanaddition an freie Aldosen seit vielen Jahren bekannt ist, ist die Verknüpfung höherer Nitroalkane mit Zuckern nur wenig untersucht, und die dargestellten Nitrozucker wurden meist ohne genaue Charakterisierung sofort der Nef-Reaktion¹²⁶⁾ zu den entsprechenden Ketosen unterworfen.

Gegenstand des zweiten Teils der vorliegenden Arbeit sind die Entwicklung einer Synthesemethode zur Addition langkettiger Nitroalkane an Aldosen sowie die Untersuchung der Stereoselektivität der Nitroaldoladdition und der Konfiguration der gebildeten Produkte. Im Anschluß daran werden die dargestellten β -Nitroalkohole durch Reduktion in die entsprechenden Aminosucker umgewandelt.

6.1 Nitromethanaddition an Aldosen

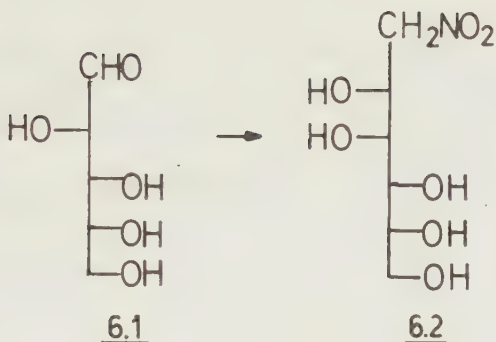
Die basenkatalysierte Addition von Nitromethan an Aldehyde zur Darstellung von β -Nitroalkoholen, die Henry-Reaktion, ist bekannt seit 1895¹²⁷⁾ als eine der klassischen C-C-Verknüpfungsreaktionen:



Sie verläuft in guten Ausbeuten mit Aldehyden und Nitromethan. Werden jedoch längerkettige Nitroalkane eingesetzt, so reduzieren sich die Ausbeuten erheblich durch die, wie Seebach schreibt¹²⁸⁾, abnehmende Nucleophilie der Nitronatanionen mit zunehmender Kettenlänge oder Verzweigung der eingesetzten Nitroalkane.

In der Kohlenhydratchemie wurde die Addition von Nitromethan an Aldosen zum erstenmal von Pictet und Barbier durchgeführt¹²⁹⁾, die versuchten, Nitromethan mit Glycolaldehyd, L-Arabinose und D-Glucose zu den Nitroalditolen umzusetzen. Aufgrund von irreführenden Versuchsergebnissen hielten sie damals die Addition für mißlungen¹²²⁾.

Erst 1944 synthetisierten Sowden und Fischer¹³⁰⁾ das erste 1-Desoxy-1-nitroalditol, das 1-Desoxy-1-nitro-D-mannitol (6.2), in kristalliner Form.



Sowden und Fischer führten zahlreiche weitere Untersuchungen zur Nitromethanaddition an freie und partiell geschützte Aldosen durch. Die entstandenen Nitroalditole bzw. deren Nitronatsalze wurden meist direkt der Nef-Reaktion¹²⁶⁾ zu der entsprechenden, um ein Kohlenstoffatom verlängerten Aldose unterworfen.

Da über die Nitromethanaddition an Aldosen und generelle Nitrierungsmethoden von A. Foertsch¹⁸⁾ bereits ein umfassender Literaturüberblick verfaßt wurde, werden in den folgenden Kapiteln lediglich Methoden der Nitroalkanaddition an Aldosen und Zucker-Dialdehyde beschrieben.

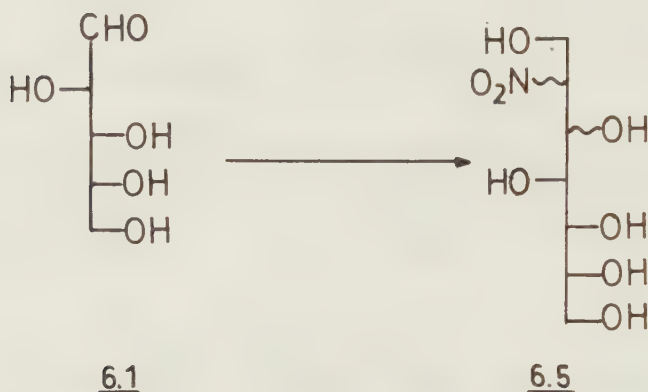
6.2 Nitroalkanaddition an freie Aldosen

Die Addition höherer Nitroalkane an freie oder auch partiell geschützte Zucker ist bislang nur wenig untersucht. Ein Grund hierfür mag die Tatsache sein, daß die durchgeführten Synthesen zumeist nur unbefriedigende Ausbeuten lieferten.

6.2.1 Umsetzung von Aldosen mit Nitroethanol

Analog zur Addition von Nitromethan ermöglicht die Addition freier Aldosen an Nitroethanol die Kettenverlängerung um zwei C-Atome. Durch die Bildung zweier neuer Chiralitätszentren

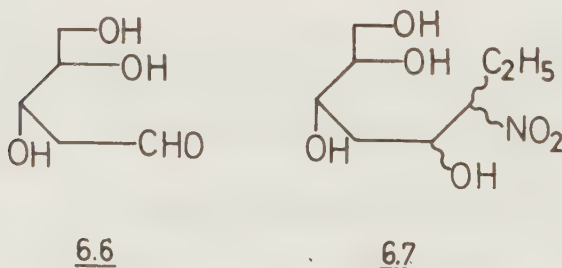
liefert diese Reaktion vier diastereomere Nitroalditole **6.5**^{132,124};

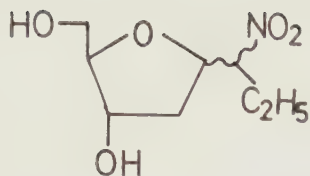


Diese Synthese wurde nur unzulänglich untersucht, und die Additionsprodukte konnten nicht voneinander getrennt werden und wurden direkt einer Nef-Reaktion¹²⁶⁾ zu den um zwei C-Atome verlängerten Ketosen unterworfen.

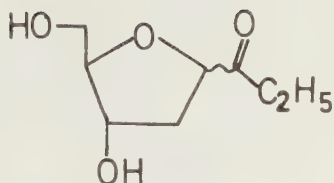
6.2.2 Umsetzung von Aldosen mit Nitropropan

Im Jahre 1981 untersuchten Kirthi, Wickremesinghe und Slessor¹³³⁾ die Addition von 1-Nitropropan an 2-Desoxy-D-erythrose **6.6**:





6.8



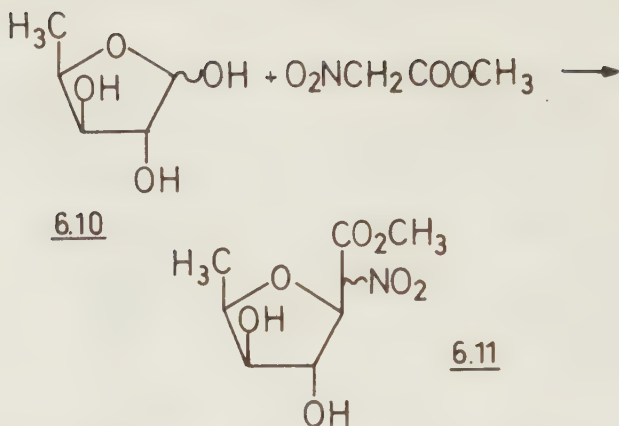
6.9

Die Nitroalkanadditionsprodukte 6.7 gehen unter alkalischen Bedingungen intramolekulare Michael-Addition zu den epimeren Anhydronitrozuckern 6.8 ein, die dann ohne Trennung durch Nef-Reaktion¹²⁶⁾ in die epimeren Ketoanhydride 6.9 umgewandelt werden. Die Gesamtausbeuten der Reaktion bis zur Stufe der Nitrozucker 6.8 werden mit 62% angegeben. Es gelang den Autoren nicht, höhere Nitroalkane mit dem Zucker 6.6 umzusetzen.

6.2.3 Umsetzung von Aldosen mit Methylnitroacetat

Eine den Untersuchungen von Kirthi, Wickremesinghe und Slessor ähnliche Addition mit Michael-Typ-artiger Cyclisierung zu **furanoiden** Nitroheptonsäuren beschrieb eine japanische Arbeitsgruppe um Sudoh 1981:

Sie setzten 5-Desoxy-D-xylose (6.10) mit Methylnitroacetat und Kaliumacetat in THF um und erhielten die beiden epimeren 3,6-Anhydroheptonsäureester 6.11:

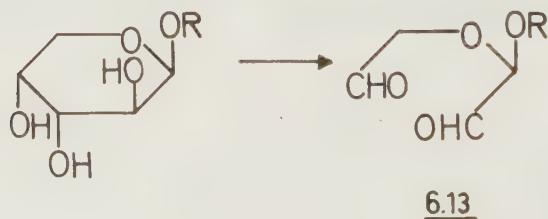


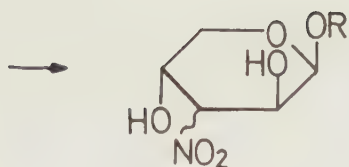
6.3 Nitromethanaddition an Dialdosen

Kohlenhydrat-Dialdehyde können dargestellt werden durch Oxidation der primären endständigen Hydroxylgruppe in geschützten Zuckern zur Aldehydfunktion¹³⁵⁻¹⁴¹⁾ und auch durch oxidative Spaltung von Ketosen oder Glycosiden von Aldosen¹⁴²⁾.

6.3.1 Darstellung von 3-Desoxy-3-nitro- und 4-Desoxy-4-nitroaldosen

Umsetzung der durch oxidative Spaltung erhältlichen Dialdosen **6.13** mit Nitromethan und anschließende Cyclisierung führt zum Einbau der Nitrogruppe in den Zuckerring¹⁴²⁾, und es entstehen 3-Desoxy-3-nitrozucker¹⁴³⁾ **6.16** und 4-Desoxy-4-nitrozucker:



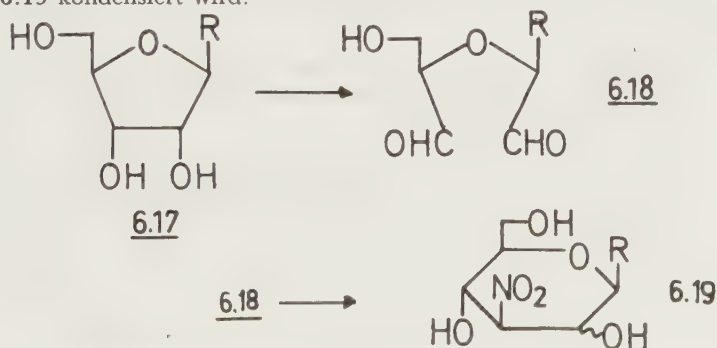


6.16

Glycolspaltungen wie oben gezeigt werden häufig angewendet zur Einführung der Nitrogruppe an Position 2,3 oder 4 des Zuckers. Die Methode der Glycolspaltung mit nachfolgender Nitromethanaddition wurde in einer Reihe von Arbeiten zur Darstellung von Nitrozuckern eingesetzt. Gleichzeitig erfolgt bei diesem Typ der Nitromethanaddition eine Ringerweiterung furanoider zu pyranoiden Zuckern. Einige Beispiele sollen vorgestellt werden:

Beranek, Friedman, Watanabe und Fox¹⁴⁵⁾ stellten 3'-Desoxy-3'-nitrohexopyranosyl-Nucleoside durch Anwendung der von Baer und Fischer beschriebenen Periodatspaltung in Kombination mit Nitromethanaddition¹⁴²⁾ dar:

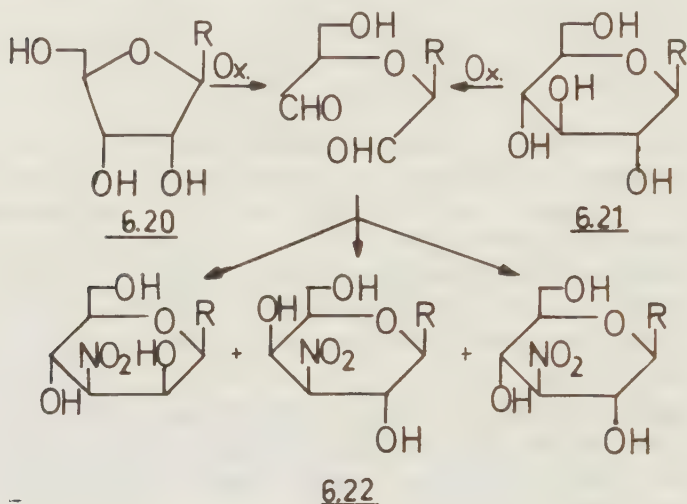
Behandlung des Adenosins 6.17 mit Periodatlösung ergibt den Dialdehyd 6.18, der mit Nitromethan und Natriumhydroxid in wäßrigem Ethanol zu einer Mischung der Nitroverbindungen 6.19 kondensiert wird:



Diese Nucleoside sind Modellverbindungen zur Synthese von Cytosin-Nucleosid-Antibiotika, die 4-Amino-4-desoxy-D-hexo-

pyranosyl-Einheiten und Aminosäure- oder Peptidreste enthalten.

Die Arbeitsgruppe um F.W. Lichtenthaler benutzte ebenfalls die Kombination von Periodatoxidation/Nitromethanaddition: aus Ribofuranosyl- und Glucopyranosylderivaten **6.20** und **6.21** des Theophyllins und Thymins wurden Isomerengemische der 3-Desoxy-3-nitropyranosylderivate **6.22**¹⁴⁶⁾ erhalten:

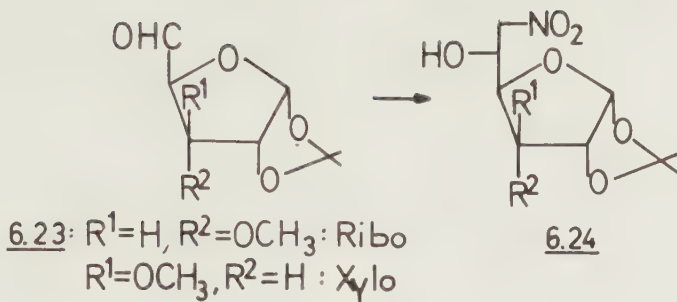


Lichtenthaler synthetisierte aus **6.22** auch die entsprechenden Aminonucleoside.

6.3.2 Darstellung von 6-Desoxy-6-nitroaldosen

Weitere Untersuchungen wurden vor allem mit Pentodialdosen wie der Ribo-1,4-dialdose durchgeführt. Dabei wurden β -Nitroalkohole in guten Ausbeuten erhalten.

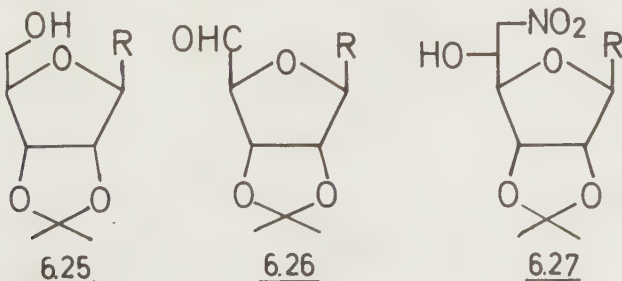
Die Arbeitsgruppe um Tronchet¹⁴⁷⁾ führte Untersuchungen über die Nitromethanaddition an Pentodialdo-1,4-furanosen **6.23** des ribo- und xylotyps durch:

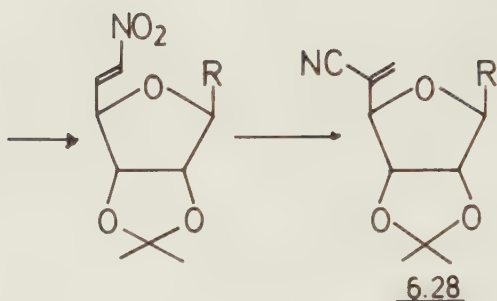


Sie stellten auch Untersuchungen über den stereochemischen Verlauf¹⁴⁷⁾ der Additionsreaktion zu den 6-Desoxy-6-nitrohexosen 6.24 an und fanden, daß bei den meisten Umsetzungen ein Produkt im großen Überschuß entstand. Im Falle der Nitromethanaddition an 6.23 entstanden die enantiomerenreinen Zucker der D-Reihe als einzige Produkte.

Tronchet und Mitarbeiter führten ähnliche Reaktionen im Rahmen der Untersuchungen über α -Methylidenglycurononitrile¹⁴⁸⁾, ausgehend von ribo- und xylo-Dialdehyden durch¹⁴⁹⁾.

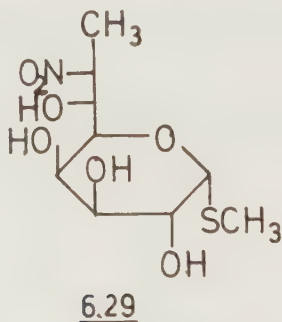
Die Oxidation des Nucleosids 6.25 führte zum Aldehyd 6.26, der anschließend der Nitromethankondensation unterworfen wurde. Bei Anwendung von Kalium-tert.-butanolat in tert.-Butanol als Base wurde auch in dieser Reaktion nur ein Additionsprodukt 6.27 mit D-allo-Konfiguration in stereoselektiver Reaktion gebildet:





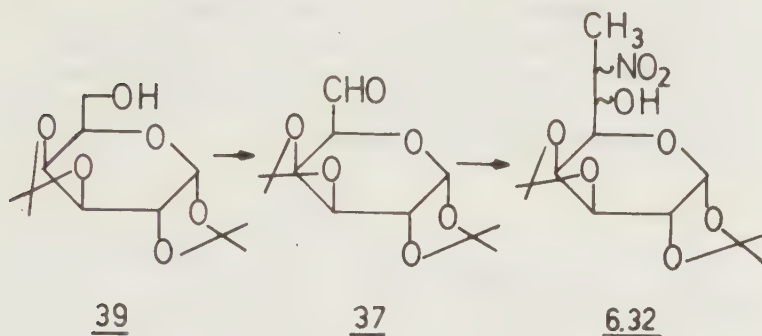
6.3.3 Nitroalkanaddition an Dialdosen

Im Laufe ihrer Untersuchungen über die Kohlenhydrat-Einheit des Lincomycins, das Methyl-6-amino-6,8-dideoxy-1-thio-D-erythro- α -D-galacto-octopyranosid 6.29¹⁵⁰⁾, synthetisierten Howarth, Lance, Szarek und Jones einige Analoga durch Nitroalkanaddition an Dialdosen¹⁵¹⁾:

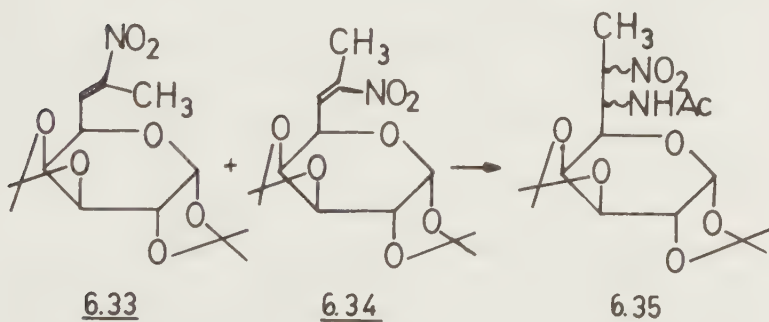


Durch Oxidation von 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galacto-

pyranose (39) zur 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactohexodialdo-1,5-pyranose (37) und Addition des erhaltenen Dialdehyds an Nitroethan wurde die um zwei C-Atome verlängerte Pyranose 6.32 erhalten, als Isomerengemisch der diastereomeren Nitroalkohole:



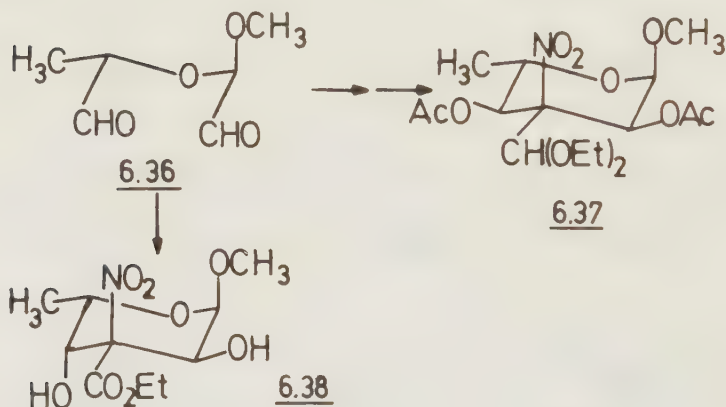
Die Isomeren 6.32 wurden acetyliert und mit Triethylamin in Benzol zu den Octenosen 6.33 und 6.34 umgesetzt, aus denen 6.33 kristallisiert werden konnte.



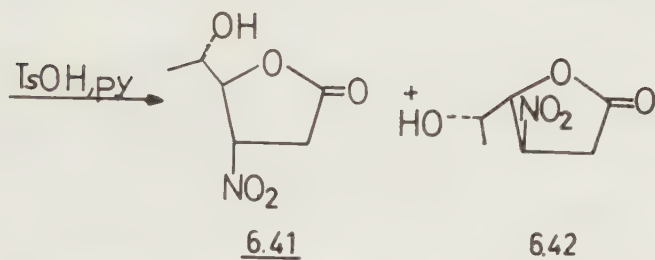
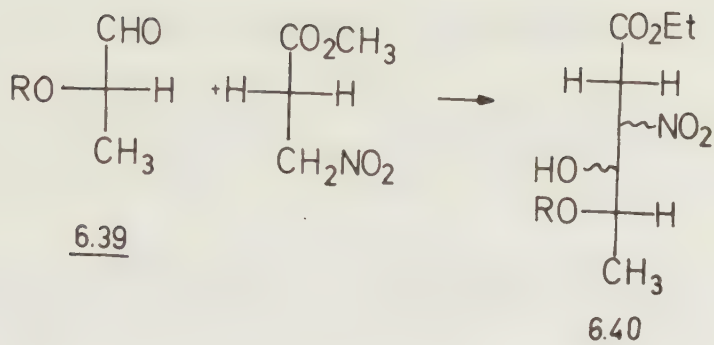
Nach Umsetzung mit Ammoniak in Methanol und nachfolgender Acetylierung wurde das Isomerengemisch 6.35 erhalten. Die Addition von Ammoniak war bereits vorher zur Darstellung von Nitroaminosukzern angewendet worden¹⁵²⁾.

Die Addition von 1,1-Diethoxy-2-nitroethan an Dialdosen zu den verzweigten Zuckern **6.37** und **6.38**, unter Anwendung der Methode der Periodatoxidation¹⁴²⁾ wurde von Fernandez, Gomez-Sanchez und Hermosin untersucht¹⁵³⁾.

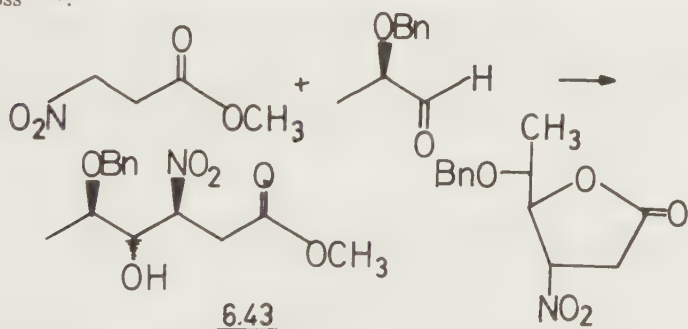
Periodatoxidation von Methyl- α -L-rhamnopyranosid zur Dialdose **6.36** und Umsetzung mit 1,1-Diethoxy-2-nitroethan führt zur Bildung verzweigter Zucker. Es entstehen vier Diastereomere, von denen die Autoren das Isomer **6.37** als Hauptkomponente erhielten. Die Reaktion von **6.36** mit Methylnitroacetat dagegen führte zur Verbindung **6.38** als Hauptprodukt:



Brandänge und Lindqvist¹⁵⁴⁾ berichteten 1985 über die Addition von 3-Nitropropionsäuremethylester an den chiralen Aldehyd **6.39**. Sie führt zu einem Diastereomereengemisch der Nitroalkohole **6.40**, das direkt lactonisiert wird zu den Nitrolactonen **6.41** und **6.42**, die im Verhältnis von ca. 2:1 erhalten werden.



Eine ähnliche Nitroaldoladdition mit nachfolgender Lactonisierung veröffentlichten im selben Jahr Hanessian und Kloss¹⁵⁵⁾:

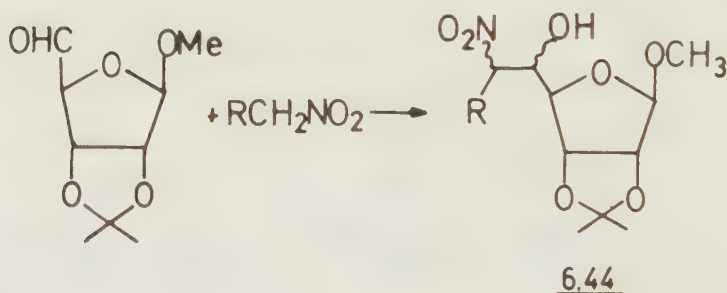


Umsetzung von 3-Nitropropionsäuremethylester mit (R)-O-Benzylethyllactat ergab als Hauptprodukt den Nitroaldonsäuremethylester 6.43 mit D-ribo-Konfiguration (ribo:xylo:arabino = 15:1,5:1). Behandlung mit Salzsäure führte zum entsprechenden γ -Lacton in quantitativer Ausbeute.

6.3.4 Addition höherer Nitroalkane an Dialdosen

Moorman, Martin und Borchardt veröffentlichten 1983 eine Untersuchung mit Nitromethan und höheren Nitroalkanen an Ribodialdose und entsprechende 1-Adenosylderivate der Ribose¹⁵⁶⁾.

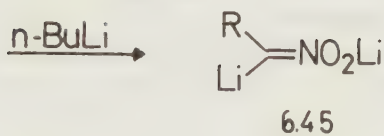
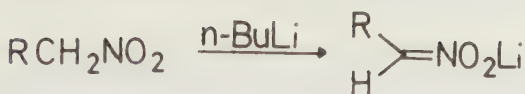
Umsetzung der Ribodialdose mit den Nitroalkanen bis zu Nitropentan führte unter den Bedingungen der Henry-Reaktion¹²⁷⁾ zu einem Diastereomergemisch der Nitroalkohole 6.44:



Die Diastereomeren konnten nicht voneinander getrennt werden, und weitere Untersuchungen über diese Reaktion wurden nicht gemacht.

6.3.5 Nitroalkanaddition von silylierten Nitronaten

Die Arbeitsgruppe um Seebach hat eine Reihe von Untersuchungen zur Addition von Nitroalkanen an Aldehyde, Ketone, Ester und α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen durchgeführt^{157,178)}. Da die Ausbeuten bei der Durchführung der Addition nach der klassischen Henry-Reaktion¹²⁷⁾ zu gering waren¹²⁸⁾, entwickelten sie ein Verfahren zur Erhöhung der Nucleophilie der Nitroalkane durch doppelte Deprotonierung am Nitrokohlenstoffatom, wie in 6.45:

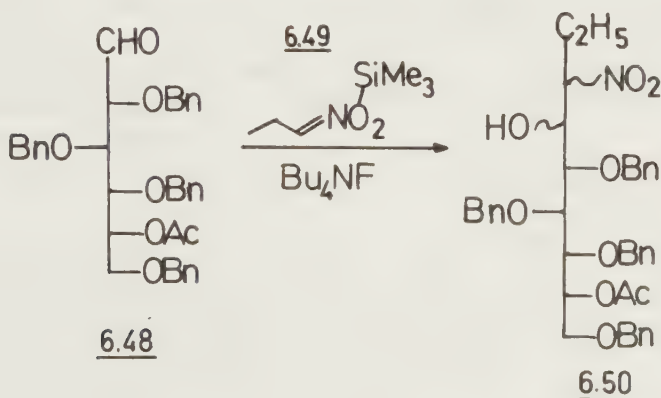


Durch Addition des Nitronatdianions 6.45 an die Carbonylfunktion erhielten Seebach und Mitarbeiter Produkte in höheren Ausbeuten als bei der Variante mit Natriummethanolat und eine z.T. hohe Stereoselektivität der Addition.

Auf weitere Untersuchungen der Arbeitsgruppe Seebach wird in Kap. 8 näher eingegangen werden.

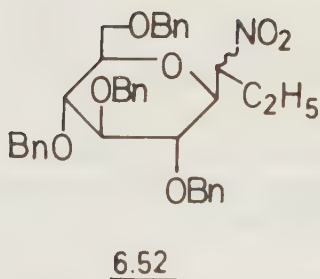
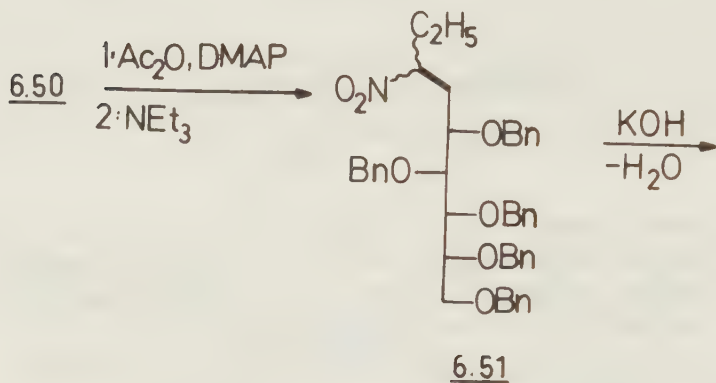
Analog zu der Methode von Seebach stellten O.R. Martin und Mitarbeiter Pseudodisaccharide durch C-C-Verknüpfung von Zuckern über silylierte Nitronate als Zwischenstufen dar¹⁵⁸⁾:

Sie setzten zunächst Aldehyd Zucker vom Typ 6.48 mit dem Silylnitronat 6.49, dargestellt aus Nitropropan und Trimethylchlorsilan, unter Katalyse mit Tri-n-butylammoniumfluorid zu den Nitroalkoholen 6.50 um:

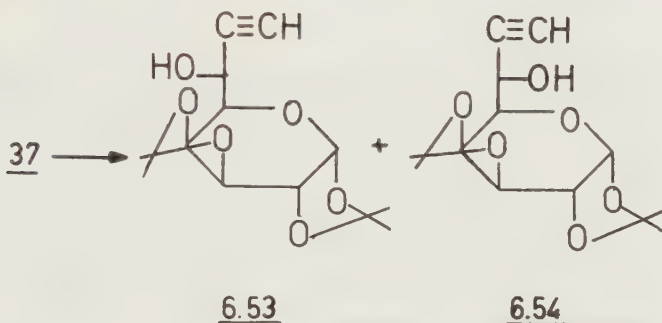


Durch Eliminierung von Wasser wurde 6.51 erhalten, das zum C-Glycosid 6.52 cyclisiert wurde.

Die Autoren erhielten bei der Umsetzung zu 6.50 vier Diastereomere; asymmetrische Induktion wurde nicht festgestellt.

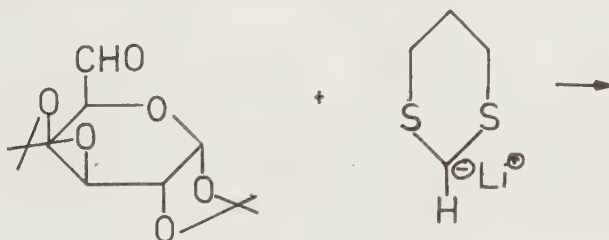


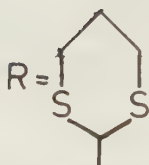
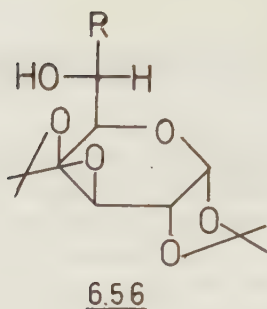
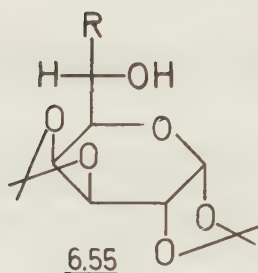
Außer der Nitroalkanaddition wurden an der α -D-Galactohexodialdo-1,5-pyranose **37** verschiedene Kettenverlängerungsreaktionen durchgeführt. Hems, Horton und Nakadate¹⁵⁹⁾ 1972 und auch Gonzales, Llamas und Mestres¹⁶⁰⁾ 1977 berichteten über die Addition von Ethynylmagnesiumbromid an **37**. Die diastereomeren Alkohole **6.53** und **6.54** entstanden im Verhältnis 3:2 und wurden durch fraktionierte Kristallisation voneinander getrennt.



Hems, Horton und Nakadate synthetisierten aus **6.53** und **6.54** durch Reduktion, Ozonolyse und nochmalige Reduktion die entsprechende Septose, während Gonzales, Llamas und Mestres durch katalytische Hydrierung der Dreifachbindung die Octose darstellten.

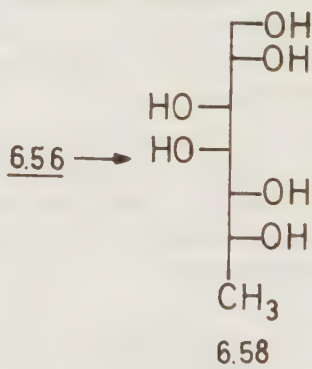
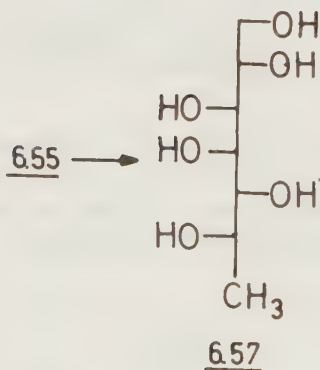
Über die Addition von 1,3-Dithianylanionen an **37** berichteten Gateau-Olesker, Sepulchre, Vass und Gero¹⁶¹⁾ 1977. Sie stellten fest, daß mit THF und mit HMPT als Lösungsmittel die Produkte **6.55** und **6.56** in unterschiedlichen Produktverhältnissen gebildet werden:





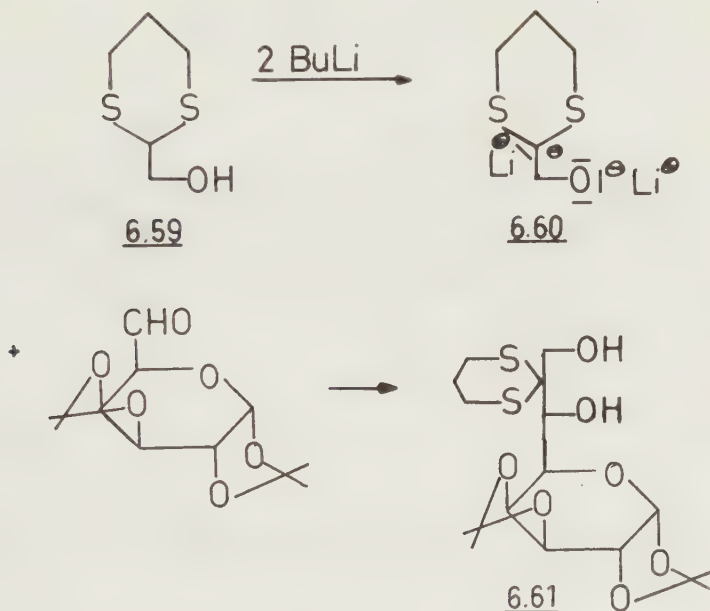
Mit HMPT als Lösungsmittel verläuft die Reaktion stereoselektiv zur Bildung des S-konfigurierten Zuckers 6.56, während mit THF ein 1:2-Gemisch der Diastereomeren mit S- bzw. R-Konfiguration erhalten wird.

Die Produkte 6.55 und 6.56 wurden zu den 7-Desoxy-heptosen reduziert und anschließend mit Natriumborhydrid zum 7-Desoxy-L-glycero-D-galactoheptitol (6.57) bzw. dem 7-Desoxy-D-glycero-D-galactoheptitol (6.58) umgesetzt.



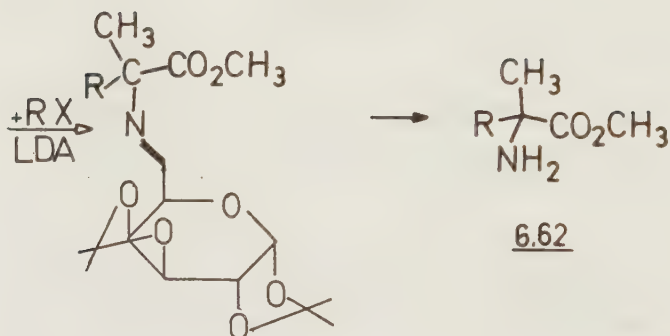
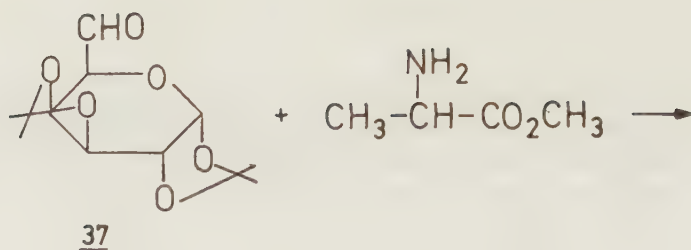
Der Strukturbeweis erfolgte anhand des Vergleichs der physikalischen Daten mit dem auf anderem Wege dargestellten Enantiomeren von 6.58.

Durch Umsetzung von α -Hydroxyverbindungen des 1,3-Dithians 6.59 mit zwei Äquivalenten n-Butyllithium stellten Paulsen, Roden und Sinnwell 1981 das Dithianylanion 6.60 dar und addierten es an die Galactodialdose 37¹⁶²⁾.



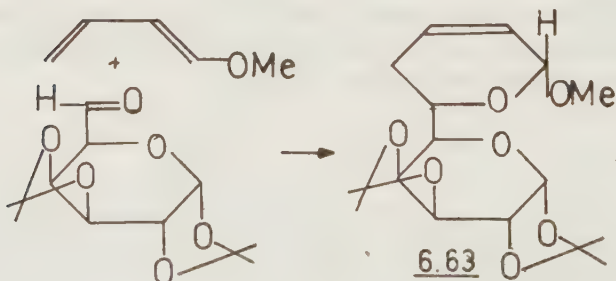
Die Verbindung 6.61 wurde nach Aufarbeitung als einziges Produkt erhalten. Seine Konfiguration (L-glycero-D-galacto) wurde durch Röntgenstrukturanalyse belegt.

Die Synthese einer optisch reinen α -Methylaminosäure 6.62 mit 37 als chiraalem Hilfsreagenz wurde von Schöllkopf, Hoppe und Tölle durchgeführt¹⁶³⁾:



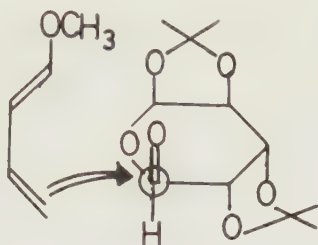
Eine Diels-Alder Reaktion mit der Carbonylfunktion der Dialdose 37 als En-Komponente führten Jurczak, Bauer und Jarosz¹⁶⁴⁾ durch.

Sie erhielten in stereoselektiver Reaktion nur das Produkt 6.63:

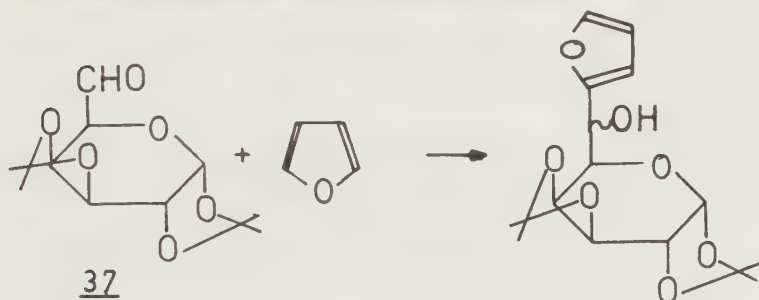


Der Angriff erfolgt von der sterisch am wenigsten gehinderten

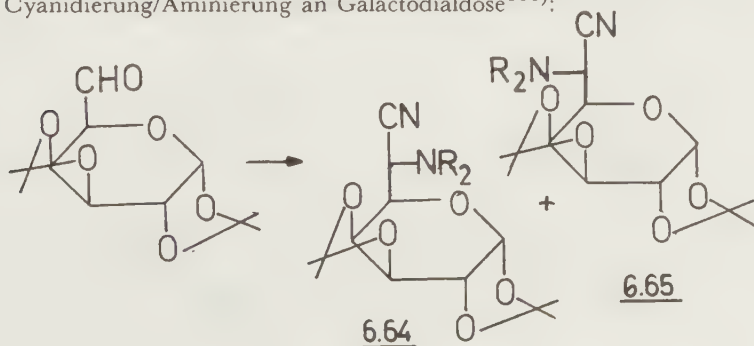
Seite, als Modell für die asymmetrische Induktion wird das Felkin-Modell¹⁷⁹⁾ herangezogen:



Grzeszczyk, Dziewiszek, Jarosz und Zamojski¹⁶⁵⁾ setzten die Galactodialdose **37** mit Furan in einer säurekatalysierten Addition um und erhielten das Diastereomerengemisch der Produkte mit 6R- bzw. 6S-Konfiguration im Verhältnis 6S:6R ca. 6:1.

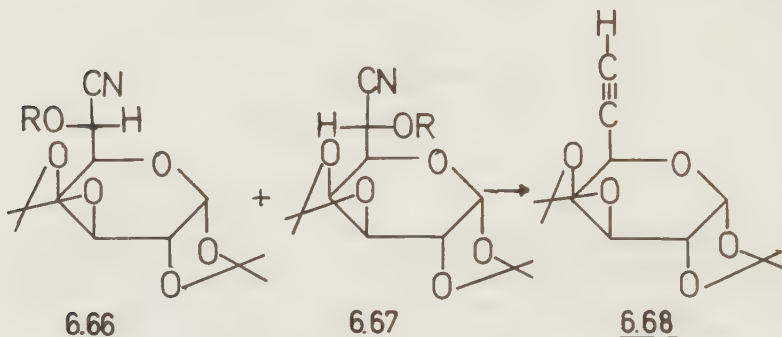


Czernecki, Dieulesaint und Valery untersuchten die Cyanidierung/Aminierung an Galactodialdose¹⁶⁶⁾:



Das Diastereomerenverhältnis variiert je nach Beschaffenheit der Alkylreste an **6.64** und **6.65** von etwa 5:1 bis 10:1 zugunsten des L-glycero-Isomeren **6.64**.

Sie fanden bei der Synthese von Cyanhydrinen¹⁶⁷⁾ folgende Produkte **6.66** und **6.67**:

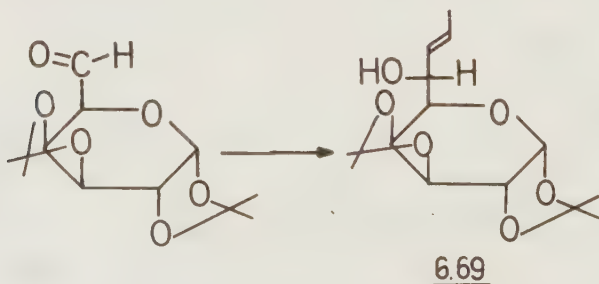


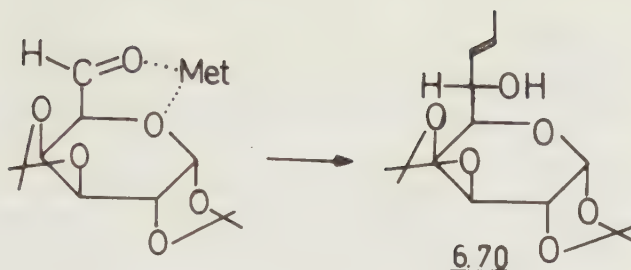
Die Diastereomeren mit D-glycero-D-galacto- **6.66** bzw. L-glycero-D-galacto-Konfiguration **6.67** wurden im Verhältnis von 2,3:1 erhalten.

Umsetzung der Mesylate mit Natriumazid führte in einer Eliminierungsreaktion zur Heptinose **6.68**.

Eine Arbeit von Danishefsky und Mitarbeitern behandelt die Addition von Allyltrimethylsilan und Allylmagnesiumbromid an Dialdosen unter Verwendung unterschiedlicher Katalysatoren¹⁶⁸⁾.

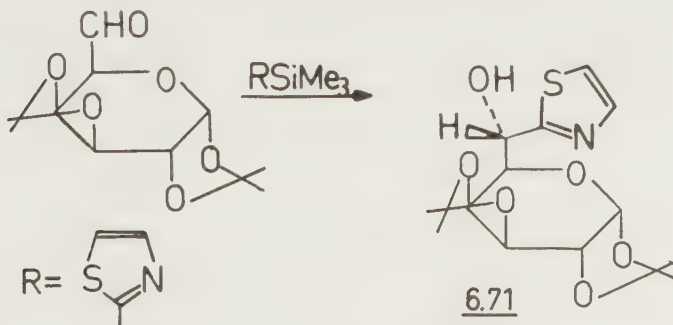
Die Addition an Galactodialdose **37** unter Katalyse von Bortrifluorid-Etherat ergibt mit hoher Selektivität (20:1) das Produkt **6.69** im Sinne des Cram'schen Modells¹⁸⁰⁾:





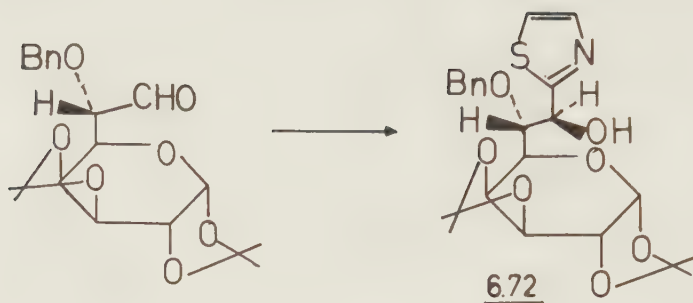
Die gleiche Reaktion von Allyltrimethylsilan unter Titan-tetrachlorid-Katalyse führt, bedingt durch die Komplexbildung des Metalls, in ähnlich hoher Selektivität zum L-Isomeren 6.70, und Umsetzung mit dem Grignard-Reagenz Allylmagnesiumbromid ergibt ein Diastereomerenverhältnis von 6.69:6.70 von nur 1:2.

Bei der Addition von 2-Trimethylsilylthiazol (2-TST) 6.70 als Formylanion-Äquivalent an den Aldehyd 37 erhielten Dondoni und Mitarbeiter¹⁹³⁾ Produkte, die den Ergebnissen von Danishefsky bezüglich der Stereochemie entsprechen:



In stereoselektiver Reaktion wurde ausschließlich das Produkt 6.71 erhalten, das nach Deblockierung zur Aldehydfunktion erneut mit 2-TST umgesetzt wurde. Bei der zweiten Addition zu 6.72 war die Stereoselektivität der Reaktion allerdings weitaus

geringer:



Diese Umsetzung zeigt also ebenfalls eine asymmetrische Induktion durch den chiralen Aldehyd, die vor allem die Stereochemie an C - 6 betrifft.

7 Darstellung von Aminoalkoholen durch Reduktion von Nitroverbindungen

Zur Reduktion von Nitroverbindungen gibt es in der organischen Chemie¹⁸⁵⁾ und speziell in der Kohlenhydratchemie¹²²⁾ verschiedene Verfahren.

Die Darstellung von β -Aminoalkoholen ist aufgrund der Baselabilität von β -Nitroalkoholen nicht mit allen in der organischen Chemie bekannten Verfahren durchführbar, hier finden vor allem katalytische Hydrierungen Anwendung.

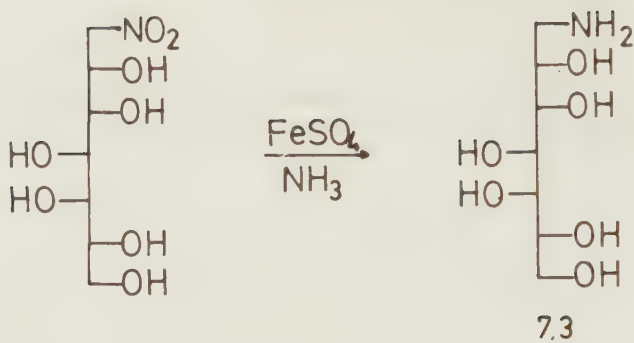
Eine Arbeit von Dornow und Gellrich¹⁶⁹⁾ behandelt Reduktionsmethoden aliphatischer Nitroverbindungen, darunter auch die Untersuchung der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid, die bei β -Nitroalkoholen nur in Ausnahmefällen möglich ist. In der Mehrzahl der Fälle verläuft die Spaltung des Nitroalkohols zu Aldehyd und Nitroalkan schneller als die Reduktion zur Aminogruppe.

Auch die Veresterung der Hydroxylgruppe ermöglicht nicht die Reduktion der Nitrogruppe, da die Esterfunktion reaktiver ist als die Nitrofunktion und schneller als diese mit dem Lithiumaluminiumhydrid reagiert.

Eine Variante dieses Verfahrens wurde von Colvin und Seebach¹⁹⁴⁾ eingesetzt. Sie silylierten die Hydroxylgruppe und erhielten bei der anschließenden Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether die gewünschte Aminoverbindung 7.2.



Ein Sonderfall der Reduktion im basischen Milieu ist die Reduktion von 1-Desoxy-1-nitroalditolen mit Eisensalzen in konzentrierter Ammoniaklösung¹⁷⁰⁾.

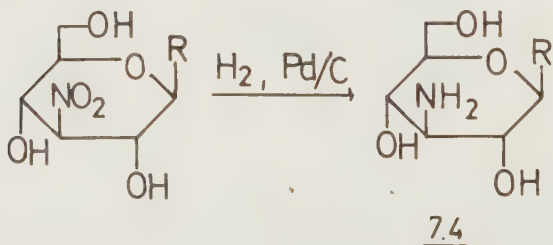


Das 1-Amino-1-desoxy-D-glycero-L-mannitol (7.3) wurde in 26% Ausbeute dargestellt.

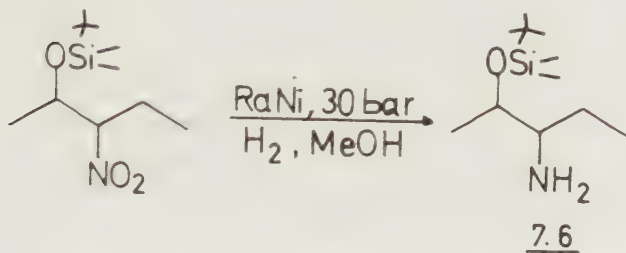
Alle anderen Reduktionsmethoden zur Darstellung von Aminoalkoholen verlaufen in saurem oder neutralem Medium.

Die Reduktion von Nitroaliphaten mit Zinkstaub in Schwefelsäure wurde von Dornow und Gellrich beschrieben¹⁶⁹⁾.

Die generelle Methode zur Reduktion von Nitroverbindungen ist die katalytische Hydrierung mit Wasserstoff bei unterschiedlich hohem Druck mit Katalysatoren wie Palladium auf Kohle oder Raney-Nickel. Für diese Reduktionsmethoden sind in der Literatur verschiedene Beispiele beschrieben. Die Reduktion von 3-Desoxy-3-nitro-thyminylderivaten von Zuckern zu den entsprechenden Aminoderivaten wurde durch Hydrierung mit 5% oder 10% Palladium auf Kohle in Methanol durchgeführt^{146,174)}:



Die Reduktion mit Raney-Nickel und Wasserstoff¹⁵⁴⁾ bei Normaldruck¹⁷¹⁾ oder einem Druck von 30 bar¹⁷²⁾ ist ebenfalls beschrieben:



8 Eigene Arbeiten

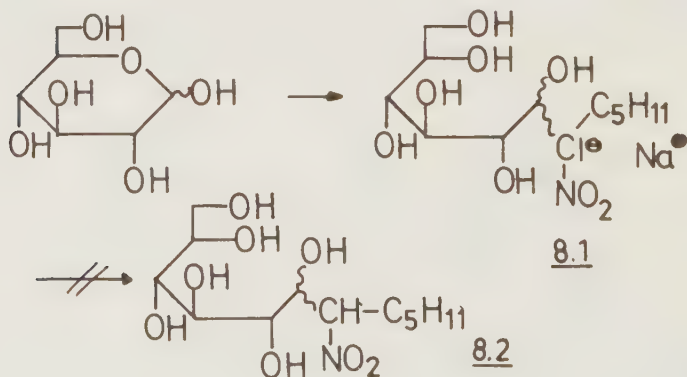
In Fortführung der Arbeiten von A. Foertsch¹⁸⁾ zur Nitromethanaddition an Aldosen und deren Derivatisierung wurden in diesem Teil der vorliegenden Arbeit Möglichkeiten zur Verknüpfung höherer Nitroverbindungen an Aldosen untersucht, mit dem Ziel der Darstellung von 6-C-1-Nitroalkylaldosen oder 1-C-Nitroalkylalditolen. Die nachfolgende Reduktion der Nitro- zur Aminofunktion führt zu Aminoalkoholen, die aufgrund ihrer amphiphilen Eigenschaften lipidartige Verbindungen sind und biologisch relevant sein können.

In den folgenden Kapiteln werden zunächst Versuche zur Addition höherer Nitroalkane an das anomere Zentrum freier Aldosen beschrieben.

8.1 Umsetzung freier Zucker mit Nitrohexan

Analog zum Verfahren der Nitromethanaddition wurden zunächst die freien Aldosen D-Ribose, D-Mannose, D-Galactose und D-Glucose mit 1-Nitrohexan als Nitrokomponente umgesetzt.

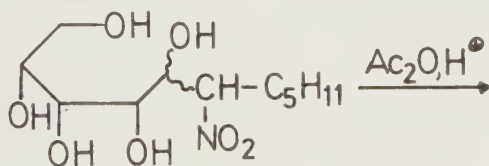
Zunächst wurde die D-Glucose in DMSO und Methanol gelöst, das Nitrohexan im zehnfachen molaren Überschuß, bezogen auf den Zucker zugegeben und zuletzt die stöchiometrische Menge Natriummethanolat in Methanol zugesetzt.

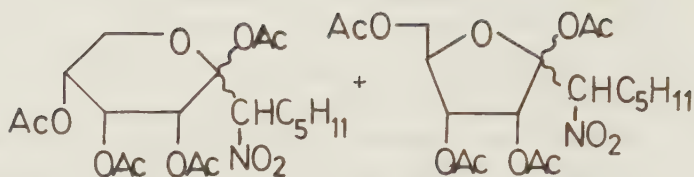


Im Gegensatz zur Reaktion mit Nitromethan war keine Bildung eines unlöslichen Nitronatsalzes 8.1 zu beobachten, sondern lediglich eine Gelbfärbung der Lösung infolge der Bildung des Nitronatanions aus Nitrohexan.

Die Mischung wurde zunächst 24 Std. lang gerührt, dann mit 1-Butanol zum Ausfällen des Nitronatsalzes 8.1¹⁸⁷⁾ versetzt. Nach Stehen der Lösung über Nacht war ein weißer Niederschlag entstanden, der abfiltriert, in Wasser gelöst und mit saurem Ionentauscher neutralisiert wurde. Die Lösung wurde zum Sirup eingeeengt, der als D-Glucose identifiziert werden konnte. Die Bildung eines Nitroalditols aus 8.2 war nicht zu beobachten.

Der Versuch wurde mit den o.g. Aldosen wiederholt, und es konnten nur die Ausgangszucker isoliert werden. Lediglich bei der Umsetzung mit D-Ribose unter analoger Reaktionsführung wie oben beschrieben führte zur Bildung eines Produkts neben einer großen Menge des Ausgangszuckers. Die Lösung wurde unter Eiskühlung mit Eisessig neutralisiert, da durch Butanol das Produkt nicht ausgefällt wird. Die Lösung wurde eingeeengt, in Ether aufgenommen und mit Wasser gewaschen, und das Produktgemisch wurde anschließend säulenchromatographisch aufgetrennt. Die von der Produktfraktion aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren zeigten das Vorliegen eines Additionsprodukts, eine Interpretation des Spektrums war jedoch aufgrund der Überlagerung der Signale im Kohlenhydratteil nicht möglich, und eine genaue Charakterisierung des Nitrohexylribitolderivats war nicht möglich. Darüberhinaus lag die Ausbeute weit unter 1% der Theorie. Die Verbindung wurde daraufhin sauer acetyliert¹⁸⁾. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte das Vorliegen von vier Acetaten an, die zwar im Gemisch kristallisiert werden konnten, sich aber nicht trennen ließen. Es handelte sich wahrscheinlich um ein Gemisch der furanoiden und pyranoiden Ribosederivate 8.3.





8.3

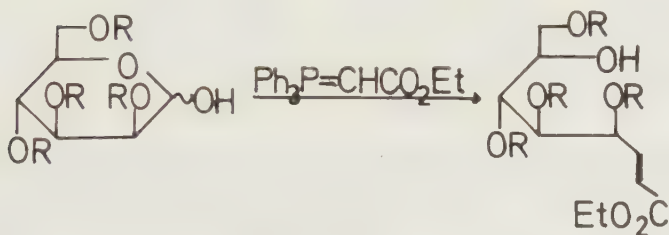
Die Versuchsbedingungen zur Umsetzung von Ribose mit Nitrohexan wurden variiert, indem zunächst die Reaktionsdauer auf drei Tage ausgedehnt wurde. Nach Neutralisation wurde der entstandene Produktsirup vor der Säulenchromatographie 24 Std. lang mit Wasser unter Rückfluß gekocht, um zu erreichen, daß sich einheitliche pyranoiden Anhydroalditole bildeten. Dies Verfahren führte zur Entstehung der gleichen Produkte wie nach Säulenchromatographie, jedoch wiederum ohne signifikante Steigerung der Ausbeute.

Alle weiteren Versuche zur Addition höherer Nitroalkane an freie Aldosen, wie Variation der Basekonzentration, Verwendung von Alkalimetallhydroxiden oder Durchführung der Addition unter erhöhten Temperaturen, waren erfolglos.

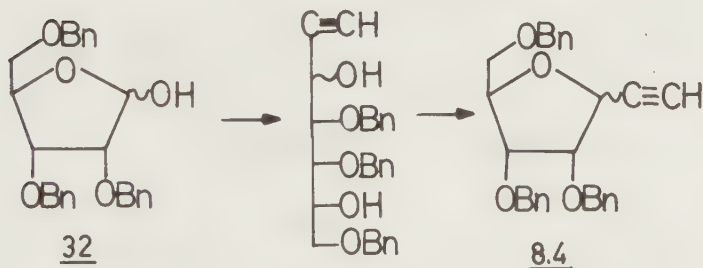
Aus den erhaltenen Ergebnissen ist ersichtlich, daß die Addition langkettiger Nitroalkane an die Aldehydfunktion freier Aldosen nach der Methode der Henry-Reaktion nicht möglich ist. Der Anteil an offenkettiger Form der Aldose in Lösung ist sehr gering, und die Henry-Reaktion von Aldehyden mit Nitromethan ist ebenfalls eine Gleichgewichtsreaktion, die bei diesen Reaktionen wahrscheinlich weit auf der Seite der Ausgangsverbindungen liegt. Die im Falle der Umsetzung der Ribose entstandenen Nitroalditole **8.3** waren Gemische aus mehreren Diastereomeren. Darüberhinaus waren die Ausbeuten sehr gering, so daß keine weiteren Versuche in dieser Reihe unternommen wurden.

8.2 Umsetzung partiell geschützter Aldosen mit Nitroalkanen

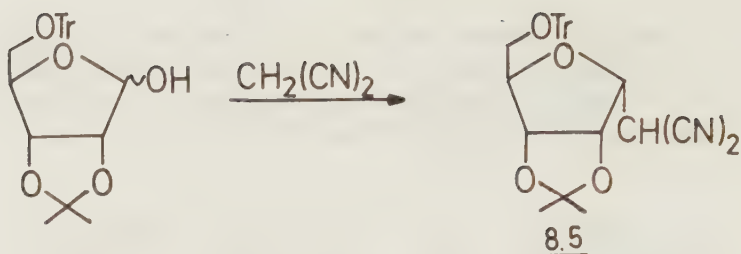
Zu den Umsetzungen mit der in Halbacetalform vorliegenden Aldehydfunktion an C-1 von Aldosen, deren übrige Hydroxylgruppen durch Schutzgruppen blockiert sind, gehört z.B. die Reaktion mit Wittig-Reagenzien,¹²⁵⁾ wie:



Auch Umsetzungen mit Grignard-Reagenzien sind bekannt, wie die Addition von Ethynylmagnesiumbromid an 2,3,5-Tri-O-benzyl-D-ribose (**32**)¹⁸⁸⁾:

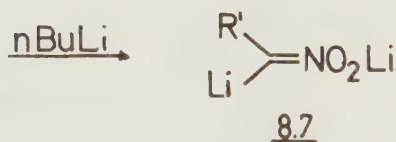


Als weiteres Beispiel sei die Addition von Malonodinitril an C-1 der Aldose unter Basenkatalyse angeführt; bei Protonierung des Additionsprodukts tritt Cyclisierung zur Furanose **8.5** ein.



Die Arbeitsgruppe um Seebach widmet sich seit einigen Jahren der Chemie der nitroaliphatischen Verbindungen und untersuchte verschiedene C-C-Verknüpfungsreaktionen dieser Verbindungsklasse.

Seebach entwickelte eine Methode zur Erhöhung der Nucleophilie von Nitronatanionen durch doppelte Deprotonierung von Nitroalkanen^{157,175,190}:

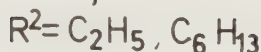
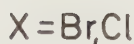


Die Acidität des Protons im Anion 8.6 wird von den Autoren als etwa so hoch wie die des Protons im Diisopropylamin geschätzt, die C-Nucleophilie im Dianion 8.7 ist erheblich höher als die einfacher Nitronate.

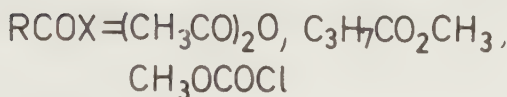
Das Nitronatdianion wird erzeugt durch Zugabe einer doppelt molaren Menge von n-Butyllithium zu einer Lösung des Nitroalkans in Tetrahydrofuran, in Anwesenheit von 25% HMPTA oder alternativ DMPU als Cosolvens, damit das

Lithiumnitronat während der Metallierung in Lösung bleibt . Seebach nutzte damit die relative Acidität des Protons im Nitronatanion 8.6 zur C-Lithiierung und führte Umsetzungen dieser doppelt deprotonierten Spezies mit verschiedenen Verbindungsklassen durch:

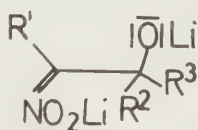
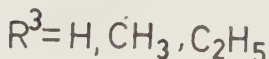
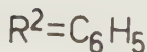
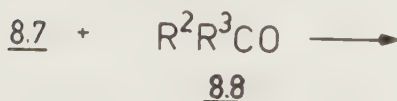
- Alkylierung mit Alkyl- und Arylhalogeniden¹⁷⁵⁾:



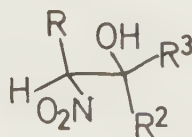
- Acylierung mit Anhydriden und Estern¹⁷⁸⁾:



- Nitroaldolreaktionen^{157,178)}:



8.9



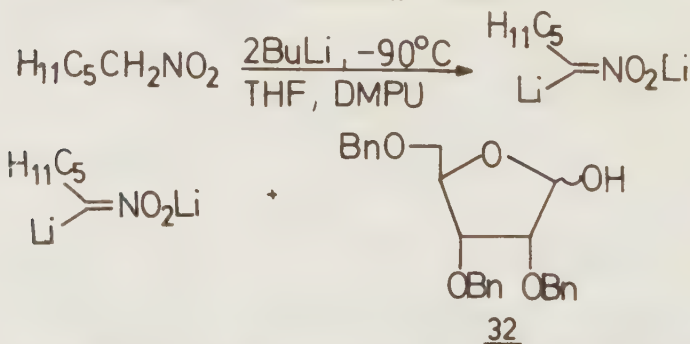
8.10

Zugabe der Carbonylverbindung 8.8 zum Nitronat 8.7 bei tiefen Temperaturen führt zum Anion 8.9, das stabil ist und bei -90°C zum Nitroaldol 8.10 protoniert werden kann. Die Ausbeuten der Nitroaldoladdition¹⁷³⁾ betragen 40-80%.

8.3 Versuche zur Addition von Nitronatdianionen an partiell geschützte Aldosen

Die Methode der doppelten Deprotonierung von Nitroalkanen wurde eingesetzt zur Addition an partiell geschützte Aldosen mit freier anomerer Hydroxylgruppe.

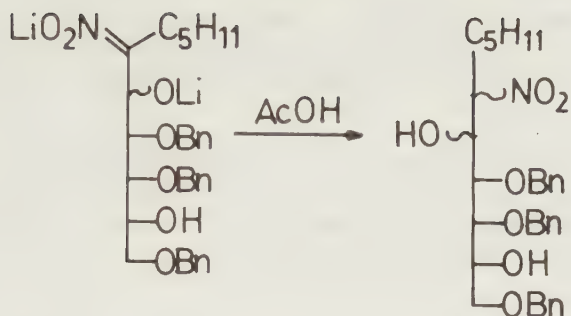
Als nitroaliphatische Komponente wurde 1-Nitrohexan eingesetzt, als Zuckerkomponente wurde zunächst 2,3,5-Tri-O-benzyl-D-ribose (32) nach der Methode von Seebach und Lehr¹⁷⁵⁾ mit dem Nitronatdianion umgesetzt. Das Dilithiumnitronat 35 wurde hergestellt durch Umsetzung von Nitrohexan mit einem etwas mehr als doppelt molaren Überschuß an n-Butyllithium in n-Hexan unter Schutzgasatmosphäre in absolutem Tetrahydrofuran als Lösungsmittel unter Zusatz von 25 Vol.-% des cyclischen Harnstoffs DMPU als Cosolvens^{176,177)}, das das Ausfallen der Nitronatsalze während der Umsetzung verhindert.



Eine Lösung der Aldose 32 wurde bei einer Temperatur von -80°C zugetropft und das Reaktioindemisch eine Stunde lang bei dieser Temperatur gerührt.

Anschließend wurde bei -90°C mit Eisessig protoniert.

Die erwarteten Reaktionsprodukte sollten ein Gemisch der Nitroaldole 36 sein:



36

Nach Aufarbeitung der Reaktionslösung wurde der Zucker **32** unzersetzt zurückgewonnen, eine Reaktion hatte nicht stattgefunden.

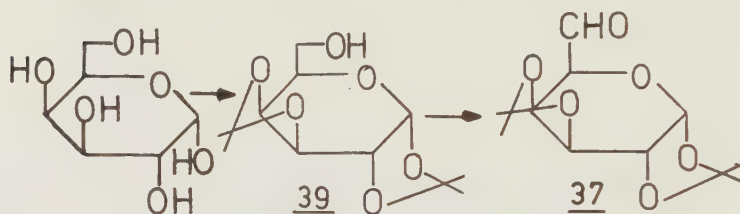
Jegliche Variation der Reaktionsbedingungen von Temperatur, Reaktionsdauer und Menge des eingesetzten Butyllithiums oder Verwendung der Zucker 2,3,5-Tri-O-benzyl-D-arabinose und 2,3:5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannofuranose (**34**) waren erfolglos. Auch die Verwendung eines hohen Überschusses an Butyllithium zur Deprotonierung des Zuckers an O-1 ergab keine Umsetzung.

Ein Grund für das Mißlingen der Reaktion kann im Gleichgewicht der Aldose zwischen offenkettiger und Halbacetalform liegen, das bei den tiefen Temperaturen wahrscheinlich ganz auf der Seite der cyclischen Halbacetalform liegt.

Weitere Versuche zur Addition von Nitroalkanen an C-1 von Aldosen wurden nicht durchgeführt.

Zur Addition von Nitromethan und Nitroethanol existieren, wie in Kap. 6.3 beschrieben, verschiedene Arbeiten. Zur Addition höherer Nitroalkane bis zu Nitropentan an Ribosedialdehyd gibt es eine Arbeit von Borchardt und Mitarbeitern¹⁵⁶⁾ (vgl. Kap. 6.3.4).

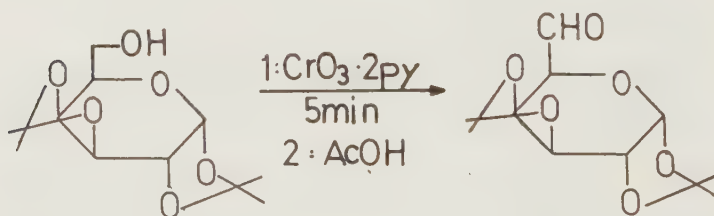
Für die Versuche zur Nitroaldolreaktion wurde die 1,2:3,4 - Di - O - isopropyliden- α - D - galacto-hexodialdo-1,5 - pyranose (**37**) eingesetzt, die sich aus D - Galactose in zwei Reaktionsschritten darstellen läßt:



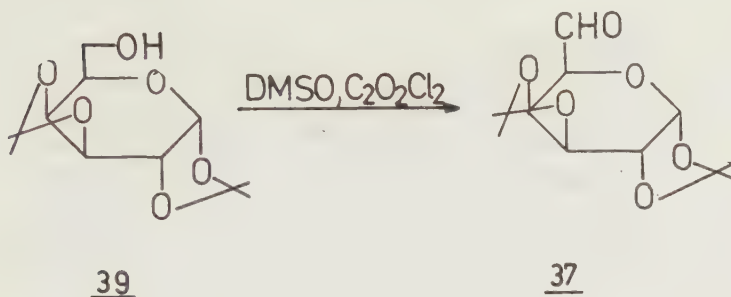
Zur Oxidation der primären Hydroxylgruppe an C - 6 der Verbindung **39** wurden drei verschiedene Verfahren herangezogen:

Die Oxidation mit Chromtrioxid/Pyridin im zwölffachen Überschuß des Oxidationsmittels^{137b)},

die Oxidation mit Chromtrioxid/Pyridin und Quenchen mit Acetanhydrid¹³⁸⁾:



Die Swern-Oxidation mit Oxalylchlorid und DMSO¹⁴¹⁾:



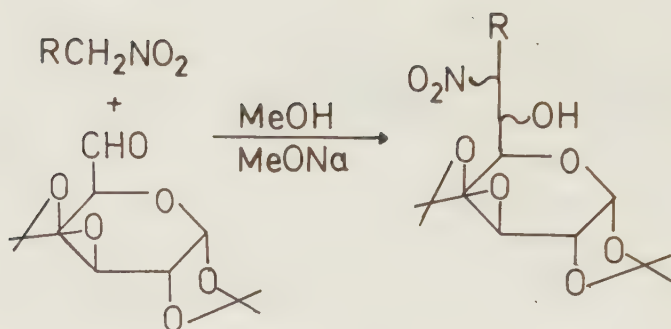
Die Oxidation mit CrO_3 liefert in beiden Varianten Gemische aus Aldehyd 37, Ausgangsverbindung und Nebenprodukten in Ausbeuten zwischen 20 und 60%.

Die Swern - Oxidation, die auch von Czernecki et al.¹⁶⁶⁾ als einzige Methode zur **vollständigen** Oxidation zum Aldehyd beschrieben worden war, lieferte Ausbeuten an reinem Aldehyd 37 von 80 – 92% und wurde zur Darstellung dieses Aldehyds herangezogen.

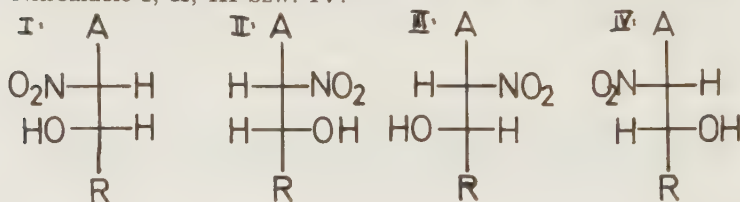
8.4.1 Addition von Nitroalkanen an Galactosedialdehyd mit Natriummethanolat als Basenkomponente

Unter den Bedingungen der klassischen Henry - Reaktion¹²⁷⁾ wurden 1 - Nitroalkane verschiedener Kettenlänge mit dem Aldehyd 37 umgesetzt.

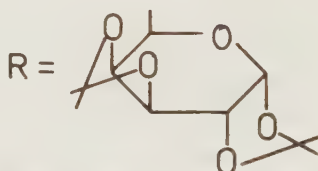
Das Nitroalkan wurde jeweils im etwa zehnfachen molaren Überschuß, bezogen auf den eingesetzten Zucker, eingesetzt: Das Nitroalkan, gelöst in absolutem Methanol, und die Natriummethanolatlösung wurden bei Raumtemperatur gemischt und der Zucker zugegeben. Nach vollständigem Umsatz des Zuckers wurde die Lösung bei einer Temperatur von -35°C mit Eisessig protoniert und aufgearbeitet. Vor der Säulenchromatographie wurde das überschüssige Nitroalkan durch Kugelrohrdestillation vom Produkt abgetrennt.



Die Säulenchromatographie der Produkte lieferte Gemische von jeweils unterschiedlichen Prozentanteilen der vier diastereomeren Nitroaldole I, II, III bzw. IV:



A = Alkyl



Bei der Addition entstehen jeweils vier Diastereomeren der möglichen Konfigurationen D-erythro (R,R), D-threo (S,R), L-erythro (S,S), und L-threo (R,S) an den beiden neuen Chiralitätszentren. In Klammern ist die Konfiguration der neuen Chiralitätszentren nach der Cahn, Ingold, Prelog-Nomenklatur angegeben.

Als Additionsprodukte in dieser Umsetzung wurden bei den Nitroalkanen verschiedener Kettenlänge jeweils alle vier Diastereomeren gefunden, im Verhältnis von ca. 1:1.8:5.1:6.5.

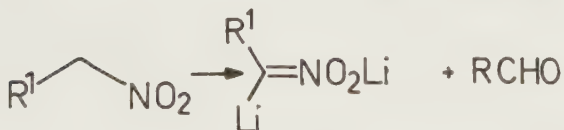
Die Gesamtausbeuten betrugen 56 – 81%. Alle dargestellten Nitroaldole wurden in sirupöser Form erhalten und ließen sich nicht kristallisieren.

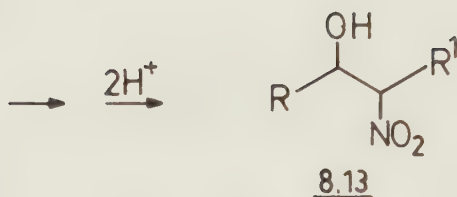
Die Diastereomeren lassen sich durch wiederholte Säulen- bzw. Dickschichtchromatographie in geringen Anteilen in reine Diastereomere und Gemische aus zwei Diastereomeren trennen, so daß für jedes Isomer die ^1H – NMR – spektroskopischen Daten zugeordnet werden und eine Bestimmung der Konfiguration jedes Diastereomeren vorgenommen werden konnte. Die Diskussion der ^1H – NMR – spektroskopischen Daten (Kap. 8.5) und die Konfigurationszuordnung (Kap. 8.6) erfolgen im Anschluß an die Beschreibung der Versuche zur diastereoselektiven Addition von Nitroalkanen an den Aldehyd **37** nach der Methode der doppelten Deprotonierung.

8.4.2 Umsetzungen von doppelt deprotonierten Dilithiumnitro- naten

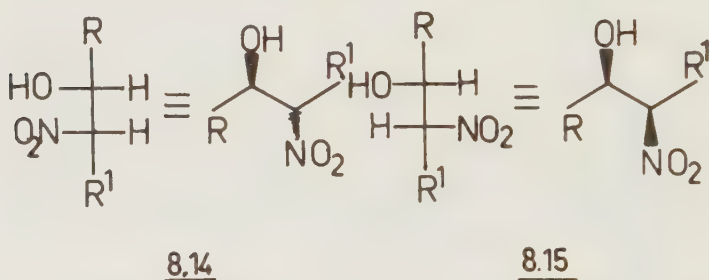
Da die Addition von Nitroalkanen an Zuckeraldehyde nach der Methode der Henry – Reaktion¹²⁷⁾ zwar in guten Ausbeuten, jedoch mit niedriger Stereoselektivität verläuft, wurden Umsetzungen nach der Methode der doppelten Deprotonierung von Nitroalkanen^{157,178)} durchgeführt, mit dem Ziel der diastereoselektiven Addition an den Zucker.

Wie bereits in Kap. 8.2 beschrieben, stellte die Arbeitsgruppe um Seebach verschiedene β – Nitroalkohole durch Addition von Dilithiumnitronaten an Carbonylverbindungen dar^{128,157,175,178)}:

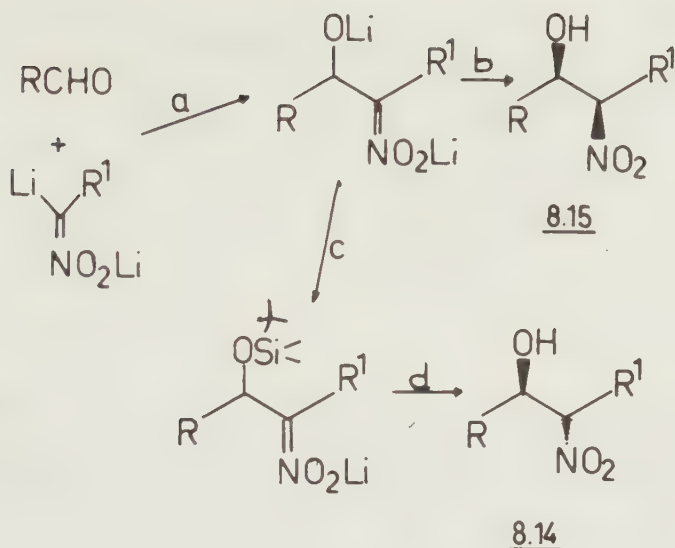




Bei dieser Addition treten vier Diastereomere auf, und zwar die zwei erythro-Formen **8.14** und die threo-Formen **8.15**: (jeweils nur eine der beiden Formen ist gezeichnet)

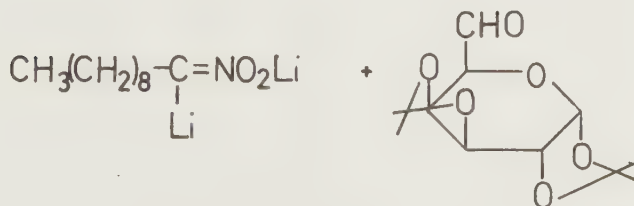


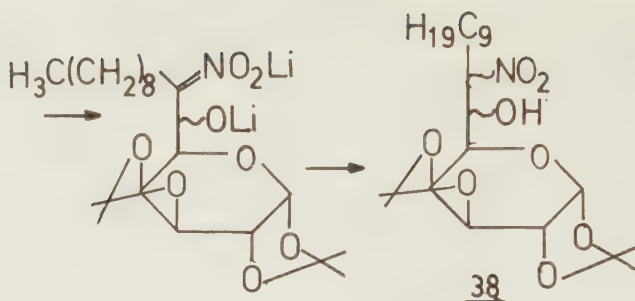
Die dargestellten Nitroalkohole bestehen überwiegend aus einem der zwei Diastereomerenpaare^{172,173}), zumeist mit threo-Konfiguration **8.15**, bei Durchführung der Reaktion mit THF und DMPU oder HMPTA und anschließender Protonierung mit Essigsäure.(Weg a und b)¹⁷²);



Bei Silylierung der intermediär gebildeten Nitronatsalze (Weg c) und anschließender Protonierung (Weg d) hingegen entstehen hauptsächlich die erythro-Isomeren **8.14**.

In Anlehnung an die Methode nach Seebach wurde der Aldehyd **37** mit dem doppelt deprotonierten Nitrodecan umgesetzt und nach einer Reaktionsdauer von einer Stunde mit Eisessig/THF protoniert. Nach Aufarbeitung und Säulen-chromatographie wurde ein Diastereomerengemisch aus nur zwei der vier möglichen Diastereomeren Nitroaldole erhalten, es waren die Isomeren, die auch bei der Umsetzung mit Natrium-methanolat als Hauptprodukte gebildet wurden:





Die Ausbeuten dieser Umsetzungen waren mit 16 – 19% sehr niedrig, und es entstanden stets mehrere Nebenprodukte. Die Stereoselektivität in dieser Variante der Addition ist allerdings weitaus höher als nach der klassischen Methode, die beiden Hauptprodukte bilden sich im Verhältnis von ca. 1:1,2, und die beiden anderen Diastereomeren finden sich nur in Spuren im Produktgemisch.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Addition höherer Nitroalkane an Zuckerdialdehyde nach der Methode der Henry-Reaktion β – Nitroalkohole in guten Ausbeuten, aber mit niedriger Stereoselektivität liefert, während die Modifizierung nach der Methode von Seebach praktisch ausschließlich zu nur zwei der vier Diastereomeren führt.

8.5 ¹H – NMR – Spektroskopie der dargestellten Nitroaldole

Die dargestellten Hexosen mit D-threo-, D-erythro-, L-threo- und L-erythro-Konfiguration an den neugeknüpften Chiralitätszentren (R,R-, R,S-, S,R- bzw. S,S-Konfiguration nach der Nomenklatur von Cahn, Ingold und Prelog) ließen sich chromatographisch soweit in einzelne Diastereomere oder Gemische aus zwei Diastereomeren trennen, daß ihre ¹H-NMR-spektroskopischen Daten eindeutig zugeordnet werden konnten. Die NMR-Spektren wurden in deuteriertem Benzol als Lösungsmittel aufgenommen. Sie gleichen sich, unabhängig von der Kettenlänge des addierten Nitroalkans, im Zuckerteil des Spektrums, so daß ihre

Interpretation am Beispiel der Hexadecaosederivate **38a-38d** erfolgt. (Verhältnis **38a:38b:38c:38d** = 1:1.8:5.1:6.5).

Tab. 8.11 ¹H-NMR-Daten der Produkte 38a-38d

Nr.	H-16	H-15	H-14	H-13	H-12	H-11	H-10	H-9,9'	OH
38a	5,45d	4,06q	4,28q	3,65q	3,78m	4,44ddd	5,10ddd	2,30, 2,12	4,08d
¹ H2)	$\delta_{15/16} = 5,0$	$\delta_{14/15} = 2,3$	$\delta_{13/14} = 8,0$	$\delta_{12/13} = 1,8$	$\delta_{11/12} = 1,3$	$\delta_{10/11} = 9,0$	$\delta_{9/10} = 3,3$	$\delta_{9/9'} = 14,0$	$\delta_{11/10H} < 1$
38b	5,38d	4,07q	4,36q	4,01q	3,76q	4,37m	4,99ddd	2,0, 1,7	3,82d
¹ H2)	$\delta_{15/16} = 5,2$	$\delta_{14/15} = 2,4$	$\delta_{13/14} = 7,9$	$\delta_{12/13} = 1,9$	$\delta_{11/12} = 3,7$	$\delta_{10/11} = 6,6$	$\delta_{9/10} = 4,2$	$\delta_{9/9'} = 14,0$	$\delta_{11/10H} < 1$
							$\delta_{9'/10} = 10,8$		
38c	5,41d	4,13q	4,48q	4,28q	3,88q	4,18ddd	4,92a	2,0, 1,8	2,82d
¹ H2)	$\delta_{15/16} = 4,9$	$\delta_{14/15} = 2,4$	$\delta_{13/14} = 8,0$	$\delta_{12/13} = 1,8$	$\delta_{11/12} = 9,5$	$\delta_{10/11} = 3,3$	$\delta_{9/10} = 9,5$	$\delta_{9/9'} = 14,0$	$\delta_{11/10H} = 9,7$
							$\delta_{9'/10} = 5,5$		
38d	5,37d	4,13q	4,49q	4,33q	3,84q	4,69ddd	4,98tt	2,33, 1,84	2,90d
¹ H2)	$\delta_{15/16} = 5,1$	$\delta_{14/15} = 2,3$	$\delta_{13/14} = 8,0$	$\delta_{12/13} = 1,8$	$\delta_{11/12} = 9,1$	$\delta_{10/11} = 2,6$	$\delta_{9/10} = 11,0$	$\delta_{9/9'} = 14,0$	$\delta_{11/10H} = 5,0$
							$\delta_{9'/10} = 5,5$		

Anmerkung:
Alle Spektren gemessen in CDCl_3 mit TMS als innerem Standard bei 300 MHz (Bruker AM 300);
Chem. Verschiebungen der Schutz- und Alkylgruppen; vgl. Kap. 9

Die Chemischen Verschiebungen der Verbindungen **38a** – **38d** sind in Tab. 8.1 aufgeführt. Sie weisen für die Protonen H – 16, H – 15, H – 14 und H – 12 in allen Isomeren etwa gleiche Werte auf. Das Proton H – 13, das in der Ausgangsverbindung **39** bei 3.92 ppm liegt, erfährt einen deutlichen Tieffeld-Shift im Falle der Isomeren **38c** und **38d** zu 4.28 bzw. 4.33 ppm.

Die Chemische Verschiebung des Protons H – 10 liegt in allen Produkten um 5 ppm und damit - mit Ausnahme von H – 16 - bei tiefstem Feld durch die elektronenziehende Nitrogruppe. Das Signal ist ein Oktett, bzw. bei **38d** ein Triplett-Triplett-Signal aufgrund der drei Kopplungspartner H – 11 und den Methylenprotonen H – 9 und H – 9'.

H – 11 im Produkt ist in allen Diastereomeren deutlich zu tieferem Feld verschoben aufgrund des elektronenziehenden Effekts der Nitrogruppe am benachbarten C – Atom.

Das Ringproton H – 12 bleibt in seiner Chemischen Verschiebung ggü. der Diacetongalactose **39** praktisch unbeeinflusst. Die Kopplungskonstante $J_{12/13}$ von 1.7 Hz belegt die axiale Position von H – 12 in allen Isomeren, die Alkylkette nimmt erwartungsgemäß äquatoriale Orientierung ein.

Der Tab. 8.1 ist weiter zu entnehmen, daß die Kopplungskonstanten $J_{11/12}$ und $J_{10/11}$ jeweils für zwei Diastereomere sehr ähnlich sind: in den Isomeren **38c** und **38d** weisen H – 12 und H – 11 eine große Kopplung von 9.1 bzw. 9.5 Hz auf und eine kleine Kopplungskonstante $J_{10/11}$ von 2.6 Hz und 3.3 Hz. Bei den Isomeren **38a** und **38b** ist $J_{11/12}$ mit 1.3 Hz und 3.7 Hz klein, und die Kopplungskonstante $J_{10/11}$ beträgt hier 9.0 Hz in **38a** und 6.6 Hz in **38b**.

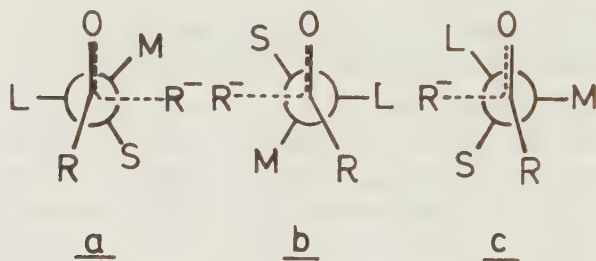
8.6 Konfigurationszuordnung

Aus den NMR – Spektren der Verbindungen **38a** - **38d** werden wichtige Informationen zur Zuordnung der Konfiguration an den neu geknüpften Chiralitätszentren erhalten.

Die Basis der Zuordnung muß zunächst die Additionsreaktion selbst sein. Da bei der Addition des Nitronatdianions an die Carbonylgruppe die Isomeren **38a** und **38b** nur in Spuren ent-

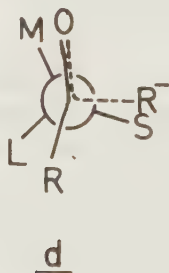
stehen und auch bei der Henry-Reaktion in weit geringerem Maße gebildet werden als **38c** und **38d**, wird bei dieser Addition in jedem Falle eine asymmetrische 1,2-Induktion des Kohlenhydrats wirksam.

Zur Abschätzung der asymmetrischen 1,2-Induktion und der diastereofacialen Selektivität der Addition von Anionen an Carbonylverbindungen haben Cram^{180,181)} und Felkin¹⁸²⁾ unterschiedliche Modelle entwickelt. Das Felkin-Modell gibt drei Konformationen für den frühen Übergangszustand der Addition, die unter Berücksichtigung der sterischen Wechselwirkungen der Substituenten die am wenigsten gespannten Konformationen sind:



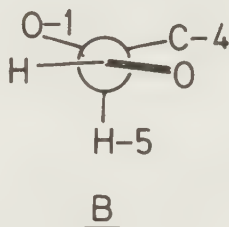
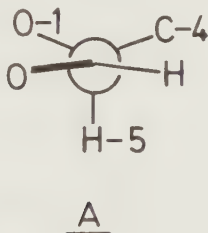
Die bevorzugte Konformation ist die in a. Das Felkin-Modell besagt, daß die entscheidenden sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Carbonylsubstituenten R und dem Nucleophil R^- auftreten und nicht, wie es das Cram-Modell ausdrückt, zwischen dem Carbonylsauerstoff und R^- .

Das Modell von Cram ("open chain model") gibt als bevorzugte Konformation der beiden Modelle d und e das Modell d an:





Im Falle der Verbindung **37** ist der Carbonylsubstituent R ein Wasserstoffatom und übt somit kaum sterische Hinderung auf das Anion R^- aus. Des weiteren beträgt die Kopplungskonstante $J_{12/13}$ im Aldehyd **37** 0 Hz, d.h. H-12 und H-13 nehmen einen Diederwinkel von 90° ein. Aufgrund der Kopplung von 0 Hz gibt es für die Anordnung der Carbonylgruppe folgende zwei Konformationen^{136b)}:



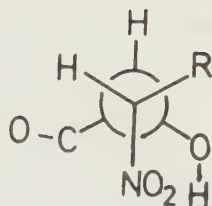
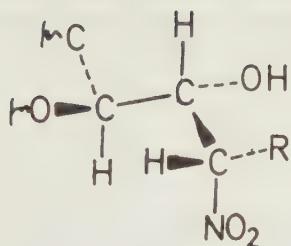
Unter diesen beiden Modellen, in denen die Carbonylgruppe fast ekliptisch zu einem der zwei β -ständigen Substituenten steht, ist der Typ B wahrscheinlich bevorzugt, da hier die Sauerstoffatome anti-Stellung einnehmen¹⁴⁷⁾. Diese Konformation liegt bei säurekatalysierter Addition von Allyltrimethylsilan an **37** bevorzugt vor, wie Danishefsky in seinen Untersuchungen zeigte¹⁶⁸⁾. Unter Berücksichtigung der Kopplungskonstanten und der fehlenden sterischen Wechselwirkung durch den Carbonylsubstituenten wird für die Addition zu den Produkten **38** die Stereochemie als bevorzugt im Sinne des Cram'schen Modells angenommen.

Einen Beweis für die Favorisierung der Konformation vom Typ

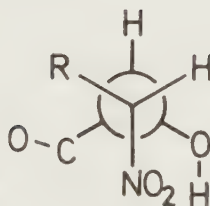
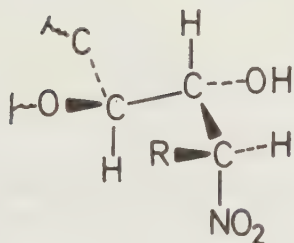
B im Aldehyd **37** liefern die NMR – Spektren der Produkte **38**: In den beiden Hauptprodukten **38c** und **38d** unterliegt das Ringproton H – 13 einem deutlichen Tieffeld – Shift von 0.36 bzw. 0.4 ppm ggü. der vergleichbaren Ausgangsverbindung **39**, d.h. es wird unter dem Einfluß des Sauerstoffs an C – 11 zu tieferem Feld verschoben als in den Isomeren **38a** und **38b**, bei denen der Aldehyd in der alternativen Konformation vom Typ A vorliegt, die zu einem Si – Seitenangriff des Anions und damit zur S – Konfiguration an C – 11 der Isomeren **38a** und **38b** führt. Dementsprechend haben die beiden Isomeren **38c** und **38d** an C – 11 die R – Konfiguration, die durch die große Kopplung $J_{11/12}$ von 9.1 Hz und 9.5 Hz und eine damit verbundene trans – Anordnung von H – 11 und H – 12 bestätigt wird.

Da beide Hauptprodukte die R – Konfiguration an C – 11 besitzen, muß für diese nun die 10R – bzw. 10S – Konfiguration zugeordnet werden: Wenn man berücksichtigt, daß die Hydroxyl- und die Nitrogruppe aufgrund des gauche – Effekts in gauche – Anordnung vorliegen, daß H – 11 und H – 12 aufgrund der großen Kopplungskonstante einen Winkel von 180° einnehmen, daß das Molekül in der bevorzugten Konformation allen 1,3 – diaxialen Wechselwirkungen ausweichen wird und wenn man aufgrund der kleinen Kopplungskonstanten $J_{10/11}$ von 3.3 Hz im Isomeren **38c** und 2.6 Hz in **38d** für diese vicinalen H – Atome eine gauche – Anordnung annimmt, so muß das Isomere **38c** aufgrund der oben aufgeführten Befunde die 10S,11R – Konfiguration aufweisen und das Produkt **38d** als Hauptprodukt der Addition die 10R,11R – Konfiguration haben.

Folgende schematische Zeichnungen sollen die Konformationen der beiden Isomeren verdeutlichen, die anhand der vorliegenden Daten wahrscheinlich eingenommen werden:



38c



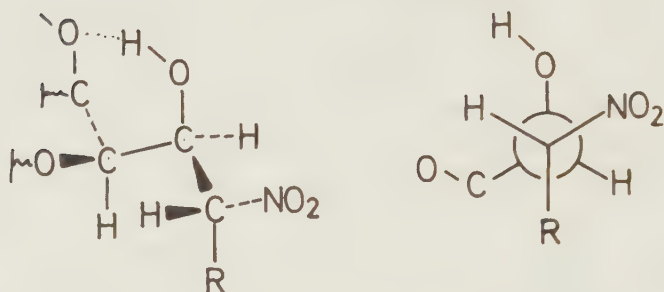
38d

R=Alkyl

Die beiden Isomeren 38a und 38b haben demgemäß die 10S,11S- und 10S,11R-Konfiguration. Auch ihre Konfigurationen lassen sich anhand der aus den Protonenspektren erhaltenen Daten und mit Hilfe von Molekülmodellen in ihren wahrscheinlichen Konformationen belegen:

Das Isomer 38a zeigt im ^1H -NMR-Spektrum eine kleine Kopplungskonstante $J_{11/12} = 1.3$ Hz und eine große Kopplung $J_{10/11}$ von 9.0 Hz. Die H-Atome H-11 und H-12 nehmen zueinander wahrscheinlich gauche-Anordnung ein, während H-10 und H-11 trans-Anordnung einnehmen. Hydroxyl- und Nitrogruppe sind ebenfalls in gauche-Anordnung entsprechend ihren Kopplungskonstanten, wenn das Isomer 38a die 10R,11S-Konfiguration hat. In dieser Konformation kann sich eine Wasserstoffbrückenbindung von H-11 zum Wasserstoff der

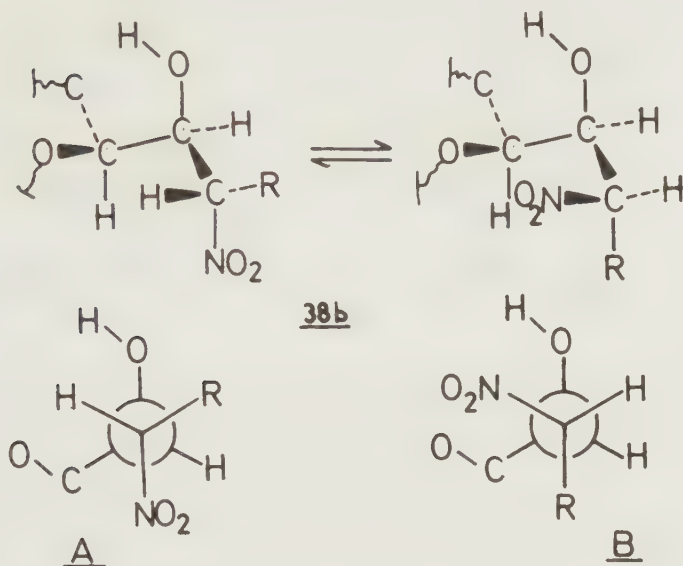
Isopropylidengruppe ausbilden, 1,3 – diaxiale Wechselwirkungen treten nicht auf, und die folgende Konformation wird angenommen:



38a

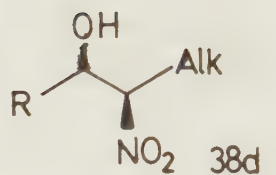
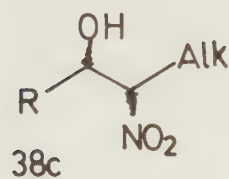
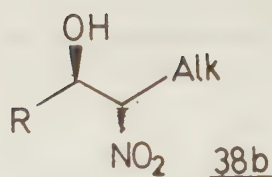
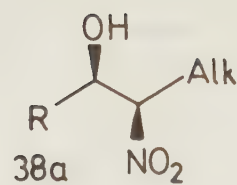
Die Verbindung **38b** weist im Vergleich zu **38a** leicht veränderte Kopplungskonstanten auf: Der Wert von $J_{11/12}$ ist mit 3.7 Hz deutlich größer und die $J_{10/11}$ – Kopplung mit 6.6 Hz deutlich kleiner als im Isomer **38a**. Das Molekülmodell zeigt für die beiden möglichen Konformeren jeweils ungünstige stereoelektronische Effekte: in der ersten möglichen Konformation A (siehe Schemazeichnung unten) stehen Hydroxyl – und Nitrogruppe in trans – Anordnung, die einem Diederwinkel von 180° von H – 11 und H – 10 und einer Kopplung von 9 Hz entspricht, und bei einer gauche – Konformation der beiden funktionellen Gruppen hat die Alkylkette eine ungünstige sichelförmige Anordnung, während in der zweiten möglichen Konformation B mit einer gauche – Anordnung der Hydroxyl – und Nitrogruppe eine ungünstige 1,3 – diaxiale Wechselwirkung der Nitrogruppe mit dem Ringsauerstoff auftritt. Diese Anordnung entspricht einer relativ kleinen Kopplungskonstante $J_{10/11}$. Da die gemessenen Kopplungskonstanten $J_{11/12}$ und $J_{10/11}$ eine Abweichung im ersten Fall zu niedrigeren Werten und im zweiten Fall zu höheren Werten als im Isomer **38a** zeigen, und da das Molekül in jeder Konformation ungünstigen Wechselwirkungen ausgesetzt ist, kann man für die Verbindung **38b** ein Konformeren-

gleichgewicht der beiden Konformeren annehmen, bei dem die Wasserstoffatome an C - 10 und an C - 11 einmal nahezu trans - und einmal etwa gauche - Anordnung einnehmen:



8.7 Zusammenfassung

Die Addition der 1 - Nitroalkane an den Aldehyd **37** ergibt unter Einwirkung der Base Natriummethanolat die Diastereomeren **38a** - **38d** im Verhältnis von 1:1.8:5.1:6.5.



Die Umsetzung mit Dilithiumnitronaten nach Seebach liefert praktisch nur die Verbindungen **38c** mit L-threo- und **38d** mit D-erythro-Konfiguration im Verhältnis von etwa 1:1.2 bis 1:1.5. Die Hauptprodukte haben also einmal threo- und einmal erythro-Konfiguration, im Gegensatz zu den Umsetzungen Seebachs, der jeweils Diastereomergemische mit erythro- oder threo-Konfiguration erhielt¹⁷²⁾. Dennoch sind diese Ergebnisse nicht widersprüchlich, da Seebach meist optisch inaktive Aldehyde einsetzte, während im Falle des Galactosedialdehyds, d.h. einer enantiomerenreinen Ausgangsverbindung, eindeutig, und selbst bei der Addition nach der klassischen Henry-Reaktion, wie 1,2-Induktion durch den Zucker die Stereochemie der Produkte bestimmt. Die von Seebach beobachtete Diastereoselektivität der Protonierung des Nitroaldoldianions¹⁷³⁾ konnte bei den Umsetzungen von **37** mit Nitroalkanen kaum beobachtet werden. Die Base DMPU hat wahrscheinlich nur untergeordneten Einfluß auf die Topizität der Protonierung, der sich im Verhältnis der Produkte **38c:38d** von etwa 1:1.2 widerspiegelt.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen stehen zwei Arbeiten der Arbeitsgruppe von Tronchet^{147,149)}, die Umsetzungen von Dialdosen des xylo- und -ribo-Typs mit Nitromethan durchführten (vgl. Kap. 6.3).

Bei diesen Umsetzungen erhielten die Autoren bevorzugt oder, wie im Falle der Verbindung **6.24**, ausschließlich das Isomer der

D - Reihe, d.h. eine R - Konfiguration am neugeknüpften Chiralitätszentrum C - 5 in 6.24.

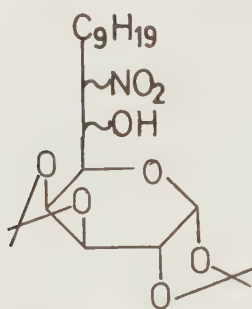
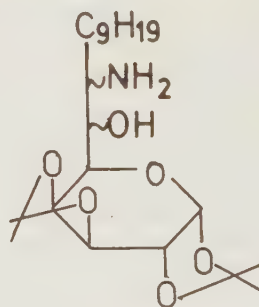
Wie die Untersuchungen zur Addition von Nitroalkanen zeigen, bewirkt die Methode der doppelten Lithiierung eine Erhöhung der Re - Selektivität der Reaktion, so daß von vier möglichen nahezu ausschließlich nur zwei Diastereomere mit R - Konfiguration an C - 11 entstehen. Auch bei Durchführung der Addition mit der Base Natriummethanolat zeigt sich eine geringe Diastereoselektivität zugunsten der Produkte mit R - Konfiguration an C - 11.

Zur Reduktion der dargestellten Hexadecaose-Derivate **38a** - **38d** ließen sich wegen der Baselabilität der Nitroalkohole die unter basischen Bedingungen arbeitenden Reduktionsmethoden nicht anwenden.

Auch Reduktionen im sauren Milieu konnten wegen der Säurelabilität der Isopropyliden-Schutzgruppen nicht herangezogen werden.

Die Verbindungen **38a** - **38d** wurden in Methanol gelöst und mit Palladium/Kohle (10%) in der Hydrierapparatur mit Wasserstoff bei einem Druck von 3.5 bar zunächst bei Raumtemperatur geschüttelt¹⁴⁶⁾. Die Reduktion verlief äußerst langsam: Nach einer Reaktionszeit von einer Woche hatte sich nur ein sehr geringer Teil der Nitroaldole umgesetzt. Temperaturerhöhung auf 60°C ergab nur eine geringfügige Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit, und die Umsetzung wurde abgebrochen.

Reduktion der Nitroverbindungen mit Wasserstoff und Raney-Nickel in Methanol bei einem Druck von 20 bar und einer Temperatur von 50°C im Autoklaven ergab innerhalb von 24 Std. Umsetzung zu den entsprechenden Aminoalkoholen **47a** - **47d**:

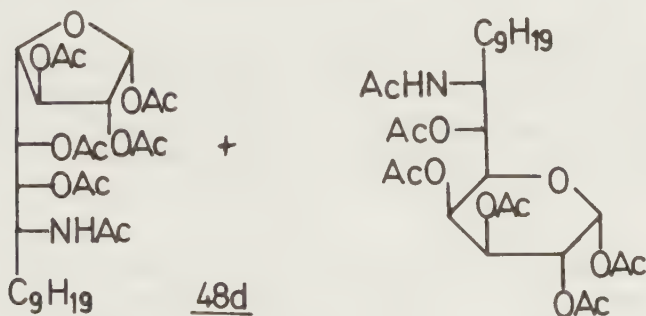
**38****47**

Das Gemisch der Aminoalkohole **47** ließ sich säulenchromatographisch nur in geringem Maße voneinander trennen, so daß für weitere Hydrierungen ein 1:5 - Gemisch der Nitroalkohole **38c** und **38d** eingesetzt wurde. In analoger Reduktion wurde das

Amin 47d als reines Diastereomer durch säulenchromatographische Trennung des Produktgemisches der Hydrierung in sirupöser Form erhalten; Epimerisierung wurde nicht beobachtet. Die NMR – spektroskopischen Daten (vgl. Kap. 9) bzw. die Kopplungskonstanten des erhaltenen Amins 47d stimmen, was die Protonen an C – 10, C – 11 und C – 12 betrifft, mit der Stereochemie im Isomer 38d überein.

Die Hydrolyse der Verbindung 47d mit 90%iger Trifluor-essigsäure ergab nach Aufarbeitung eine sirupöse Verbindung, die sich nicht kristallisieren ließ und ein Gemisch aus mehreren Verbindungen war. Zur Reinigung wurde der Sirup mit Acetanhydrid und Trifluormethansulfonsäure¹⁸⁾ acetyliert und anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

Es entstand wiederum ein sirupöses Gemisch aus mehreren Komponenten, aus dem durch Kristallisation mit Ether/Petrolether die Hauptkomponente abgetrennt wurde. Sie besteht aufgrund der Massen – und ¹³C – NMR – Spektren aus einem Gemisch der peracetylierten Aminoverbindung 48d, und zwar der α – Furanose und der α – Pyranose:



Das Massenspektrum (CI-Isobutan) zeigt neben dem Molekülionenpeak ($M^+ = 588$) auch das Signal eines Dimeren.

Die beiden Verbindungen haben thermotrope, flüssigkristalline Eigenschaften, obwohl sie als Peracetate vorliegen.

Mein Dank gilt

Frau M. Rundshagen und Herrn D. Neemeyer für die Aufnahme von NMR-Spektren und die Anfertigung der Elementaranalysen, Herrn Dipl.-Ing. W. Schwarting für die Aufnahme der Massenspektren,

Frau A. Dannenberg und Herrn H. Brandenburg für die Unterstützung im Umgang mit der Textverarbeitung, Herrn B. Werner für die Assistenz bei der Durchführung der Hydrierungen und Herrn Dr. B. Meyer für stete Hilfsbereitschaft.

9. Experimenteller Teil

Allgemeines:

Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert und wurden mit einem Mikroskopheiztisch (Leitz SM-Lux) oder mit einem Polarisationsmikroskop (Leitz Laborlux 12) bestimmt.

Die Drehwerte wurden in einer 10-cm-Küvette mit dem Perkin Elmer Polarimeter Modell 241 MC gemessen.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden an NMR-Spektrometern Bruker WP 80 oder AM 300 gemessen.

Die Massenspektren wurden an einem Finnigan MAT 212 mit Datensystem SS 300 aufgenommen (CI mit Isobutan oder Ammoniak).

Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch an Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) verfolgt. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Bestrahlung mit einer Handlampe Hanau Fluotest bei 254 nm, kurzes Eintauchen der Chromatogramme in 10%ige H_2SO_4 und anschließendes Erhitzen über einem Bunsenbrenner.

Die Säulenchromatographie erfolgte an Kieselgel 40 oder Kieselgel 60 (Merck) mit dem jeweils in der Vorschrift angegebenen Laufmittel.

Laufmittel:	LM 1) Aceton
	LM 2) Toluol : Methanol = 6:1 (v/v)
	LM 3) Toluol : Methanol = 6:1 (v/v)
	mit ca 0.1%- Vol.- Anteil NEt_3
	LM 4) Toluol : Methanol = 4:1 (v/v)
	LM 5) Chloroform : Methanol = 1:1 (v/v)
	LM 6) Essigester : Hexan = 1:2 (v/v)

Die eingesetzten 1-Nitroalkane 1-Nitrohexan, 1-Nitrooctan, 1-Nitrononan, 1-Nitrodecan und 1-Nitrododecan wurden aus den entsprechenden 1-Iodalkanen¹⁸⁴⁾ nach bekannten Vorschriften hergestellt¹⁸⁴⁾. Siedepunkt und Brechungsindex des jeweiligen 1-Nitroalkans stimmten mit den Literaturdaten überein.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1)

5 mmol der 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-pyranose (37) werden in 50 ml abs. Methanol gelöst und mit 50 mmol des zu addierenden 1-Nitroalkans versetzt. Zu dieser Lösung wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 220 mg Natrium in 20 ml abs. Methanol zugegeben und das Reaktionsgemisch 24 Std. gerührt. Kontrolle des Reaktionsverlaufs erfolgt dünn-schichtchromatographisch mit LM 2). Nach beendeter Umsetzung wird das Gemisch auf -35°C gekühlt und mit Eisessig neutralisiert. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingengt, in Wasser und Ether aufgenommen und die org. Phase abgetrennt, mit H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das überschüssige Nitroalkan wird mit Kugelrohrdestillation vom Produktgemisch abgetrennt und der sirupöse Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit LM 2) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2)

In einem Kolben mit Rührer, Innenthermometer und Septumverschluß werden unter Argon- Atmosphäre 2 mmol des Nitroalkans in 20 ml frisch dest. THF gelöst und 5 ml frisch über CaH_2 destilliertes DMPU (N,N-Dimethyltetrahydro-(2(1H))-pyrimidinon) zugefügt. Die Lösung wird auf -95°C abgekühlt, und unter Rühren werden 6 mmol einer 15%igen Lösung von n-BuLi in n-Hexan (50%iger Überschuß) eingespritzt. Dabei erwärmt sich die Lösung auf ca. -75 bis -70°C . Nach beendeter

Zugabe läßt man die Temperatur der Lösung zur Bildung des Dilithiumnitronats innerhalb 1 Std. auf ca. -65°C ansteigen. Die Lösung wird wieder auf -90°C gekühlt und 2 mmol der zu addierenden Aldose, gelöst in THF, werden eingespritzt. Das Gemisch wird innerhalb 1 Std. auf -70°C erwärmt, dann wieder auf -90°C gekühlt und mit einer Lösung von 1.5 ml Eisessig in 1 ml THF protoniert. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt, auf Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration und Einengen der Lösung wird das überschüssige Nitroalkan durch Kugelrohrdestillation abgetrennt und der Rückstand chromatografiert.

1,6-Anhydro- β -D-mannofuranose (5)⁸⁷⁾

25 g D-Mannose werden in einer 250-ml-Quarzretorte bei 0.01 Torr innerhalb 20-25 Min. pyrolysiert. Das erhaltene Pyrolysat wird in Wasser aufgenommen, mit Aktivkohle entfärbt und die Lösung zum Sirup eingengt. Der Sirup wird mit etwas Aceton verrührt und mit einem Kristall von 5 angeimpft⁸⁷⁾. Umkristallisation des Produkts erfolgt aus Isopropanol. Die Ausbeuten der Pyrolyse schwanken zwischen 1% und 2.8% bezogen auf die eingesetzte Mannose.

Fp.: 189-190°C (Lit.⁸⁷⁾; 190-192°C)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0^{\circ}$ ($c = 1$ in H_2O)
 (Lit.⁸⁷⁾; 0° , $c = 1$ in H_2O)

1,6-Anhydro-2,3-O-isopropyliden- β -D-mannofuranose (9)⁸⁷⁾

810 mg (5 mmol) der Verbindung 5 werden mit 500 ml abs. Aceton und mit 20 g wasserfreien CuSO_4 versetzt und 24 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Kupfersulfat wird abfiltriert

und die Acetonlösung 5 Std. lang mit 20 g festem NaHCO_3 gerührt. Filtration und Einengen der Lösung ergeben 800 mg 9. Die sirupöse Verbindung 9 kristallisiert spontan aus dem Sirup und wird aus Ether / Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 800 mg (80%)
 Fp.: 92-93°C (Lit.⁸⁷); 93-94°C)
 $[\alpha]_D^{20} = +14.1^\circ$ ($c = 1.2$ in CHCl_3)
 (Lit.⁸⁷); $+14.5^\circ$, $c = 1$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3 , 80 MHz, δ -Skala)
 5.24 d (H-1; $J_{1/2} = 4.0$)
 4.73 q (H-2; $J_{2/3} = 8.0$)
 5.03 q (H-3; $J_{3/4} = 6.4$)
 4.39 d (H-4; $J_{4/5} = 1.6$)
 3.74 d (H-5; $J_{5/6\text{en}} = 3.2$)
 4.79 q (H-6_{en}; $J_{6\text{ex}/6\text{en}} = 12.1$)
 3.78 d (H-6_{ex}; $J_{5/6\text{ex}} = 0.8$)
 3.25 s (OH); 1.40 s und 1.78 s ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

1,6-Anhydro-5-O-benzoyl-2,3-O-isopropyliden- β -D-mannofuranose (10)¹⁸⁶

880 mg (4.35 mmol) der Verbindung 9 werden in 20 ml trockenem Pyridin gelöst und auf 0°C gekühlt. 0.84 g frisch dest. Benzoylchlorid werden zugetropft und die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion werden 2 ml Wasser zugesetzt. 15 Min. später wird die Lösung mit 1,2-Dichlorethan verdünnt und mit 2 n H_2SO_4 , gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Die Lösung wird zum Sirup eingengt und mit wenig Toluol versetzt. Dabei erfolgt sofort Kristallisation; Umkristallisation erfolgt ebenfalls aus heißem Toluol.

Ausbeute: 1.05 g (79%)
 Fp.: 169-170°C

$$[\alpha]_D^{20} = -15.91^\circ \text{ (c = 1.3 in CHCl}_3\text{)}$$

Elementaranalyse für C₁₆H₁₈O₆ (306)

Ber.: C: 62.74% H: 5.88%

Gef.: C: 62.18% H: 5.89%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ-Skala)
 5.31 d (H-1; J_{1/2} = 4.2)
 4.77 q (H-2; J_{2/3} = 8.7)
 5.03 q (H-3; J_{3/4} = 6.6)
 4.56 m (H-4; J_{4/5} = 2.2)
 5.13 m (H-5; J_{5/6en} = 4.1; J_{5/6ex} = 1.5)
 4.85 q (H-6_{en}; J_{6en/6ex} = 13.1)
 3.96 d (H-6_{ex}; J_{4/6ex} = 1.3)
 1.47 s und 1.68 s (C(CH₃)₂); 7.56 m und
 8.13 m (Bz)

¹³C-NMR (CDCl₃, 20 MHz, δ-Skala)
 95.93 (C-1)
 80.38, 77.84, 76.53, 67.59, 63.02 (C-2,3,4,5,6)
 25.74, 23.81 (CH₃)₂CO₂)
 118.93 (CH₃)₂C=O)
 166.32 (PhCO₂)
 133.26, 129.93, 128.40 (PhCO₂)

1,6-Anhydro-5-O-benzoyl-β-D-mannofuranose (11)

610 mg (2 mmol) der Verbindung **10** werden in 50 ml Aceton gelöst und mit 150 ml 0.1 n HCl versetzt, bei Raumtemperatur 2-3 d gerührt, mit saurem Ionentauscher (Amberlite IRA 140) neutralisiert und die Lösung im Vakuum eingengt. Das Produkt **11** entsteht in kristalliner Form und wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 409.6 mg (77%)

Fp.: 165-166°C

$$[\alpha]_D^{20} = -20.51^\circ \text{ (c = 0.08 in Methanol)}$$

Elementaranalyse für $C_{13}H_{14}O_6$ (266.3)

Ber.: C: 58.65% H: 5.16%

Gef.: C: 58.59% H: 5.03%

1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ -Skala)
5.35 d (H-1; $J_{1/2} = 4.4$)
4.27 q (H-2; $J_{2/3} = 9.0$)
4.52 q (H-3; $J_{3/4} = 6.8$)
4.63 dt (H-4; $J_{4/5} = 2.4$; $J_{2/4} = 0.8$)
5.17 m (H-5; $J_{5/6en} = 3.8$; $J_{5/6ex} = 1.3$)
4.41 q (H-6_{en}; $J_{6en/6ex} = 13.1$)
3.97 dt (H-6_{ex}; $J_{4/6ex} = 1.2$)
2.7 s und 2.905 s (OH, breite Signale);
8.15 m und 7.58 m (Bz)

^{13}C -NMR (Pyridin-d₅, δ -Skala)
98.68 (C-1)
78.19, 69.52, 69.30, 66.56, 64.34 (C-2,3,4,5,6)
166.49 (PhC=O)
133.31, 130.04, 128.71 (PhC=O)

1,6-Anhydro-5-O-benzoyl-2,3-O-thiocarbonyl- β -D-mannofuranose
(12)⁹²⁾

270 mg (1 mmol) der Verbindung 11 werden in abs. 2-Butanon gelöst und unter Argon- Atmosphäre zum Sieden erhitzt. In die siedende Lösung werden portionsweise 267 mg (1.5 mmol) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol gegeben und die Lösung unter Rückfluß weiter erhitzt. Nach vollständigem Umsatz der Ausgangsverbindung 11 wird die Lösung im Vakuum zur Trockne eingeengt. Es entsteht ein halbfester, brauner Brei, der im Kühlschrank fest wird. Durch Beträufeln des Kristallbreis mit eiskaltem Methanol kann das bei der Umsetzung entstandene Imidazol vom Thionocarbonat 12 abgetrennt werden. Das Produkt 12 besteht aus leicht gelblichen Kristallen, die ohne zusätzliche Umkristallisation der Corey-Winter-Eliminierung unterworfen werden.

Ausbeute: 209.4 mg (67%)
 Fp.: 167°C
 $[\alpha]_D^{20} = -108.83^\circ$ (c = 0.6 in CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz, δ-Skala)
 5.26 d (H-1; J_{1/2} = 3.5; J_{1/4} = 0.6)
 5.24 q (H-2; J_{2/3} = 9.0)
 5.55 q (H-3; J_{3/4} = 6.6)
 4.86 m (H-4; J_{4/5} = 2.0)
 5.33 m (H-5; J_{5/6en} = 5.7)
 4.35 q (H-6_{en}; J_{5/6ex} = 3.7)
 4.02 o (H-6_{ex}; J_{6en/6ex} = 13.0; J_{4/6ex} = 1.0)
 7.50 m und 8.20 m (Bz)

¹H-NMR (Pyridin-d₅, 80 MHz, δ-Skala)
 5.87 d (H-1; J_{1/2} = 3.5)
 5.62 q (H-2; J_{2/3} = 9.0)
 5.92 q (H-3; J_{3/4} = 6.6)
 5.17 d (H-4; J_{4/5} = 2.0)
 5.50 m (H-5; J_{5/6en} = 5.2)
 4.53 q (H-6_{en}; J_{6en/6ex} = 13.2)
 4.12 q (H-6_{ex}; J_{5/6ex} = 3.7)

¹³C-NMR (mit RD = 10 zur Erfassung des C = S - Signals, CDCl₃, 75.469 MHz, δ-Skala)
 95.23 (C-1)
 61.40, 66.72, 78.16, 80.96, 83.10 (C-2,3,4,5,6)
 128.53, 129.86, 133.65 (PhCO₂)
 165.62 (PhC=O)
 191.55 (O₂C=S)

1,6-Anhydro-5-O-benzoyl-2,3-didesoxy-β-D-erythro-hex-2-enofuranose (13)

200 mg (0.65 mmol) Thionocarbonat **12** werden in 100 ml frisch dest. Trimethylphosphit gelöst und unter Argon-Atmosphäre 100 Std. unter Rückfluß erhitzt bis zur vollständigen

Umsetzung von 12. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und unter Schutzgasatmosphäre mehrfach mit Toluol nachdestilliert. Zur Entfernung der restlichen Verunreinigungen wird 13 chromatographiert (Kieselgel 60, LM 3). Das Olefin 13 entsteht zunächst als farbloser Sirup, der nach Stehen in der Tiefkühltruhe kristallisiert. Versuche zur Umkristallisation wurden aufgrund der Zersetzlichkeit nicht unternommen; bei dem Versuch einer C,H- Analyse trat Zersetzung ein.

Ausbeute: 40 mg (26.5%)
 Fp.: 95-100°C (Zersetzung)
 $[\alpha]_D^{20}$ konnte wegen Zersetzung nicht ermittelt werden

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 80 MHz, δ -Skala)
 5.90 s (H-1; $J_{1/2} = 1.1$)
 6.25 q (H-2; $J_{2/3} = 6.0$)
 6.80 q (H-3; $J_{3/4} = 1.6$)
 4.85 m (H-4; $J_{4/6\text{ex}} = 1.4$)
 4.85 m (H-5; $J_{5/6\text{en}} = 3.0$)
 4.44 q (H-6_{en}; $J_{6\text{en}/6\text{ex}} = 13.0$)
 3.93 o (H-6_{ex}; $J_{5/6\text{ex}} = 2.0$)
 7.5 m und 8.2 m (Bz)

$^1\text{H-NMR}$ (Pyridin- d_5 , 80 MHz, δ -Skala)
 J-Werte identisch mit denen in CDCl_3
 6.10 s (H-1)
 6.20 q (H-2)
 6.75 q (H-3)
 5.02 m (H-4)
 5.02 m (H-5)
 4.42 q (H-6_{en})
 4.06 d (H-6_{ex})
 8.25 m und 7.45 m (Bz)

1,6-Anhydro-2,3-O-isopropyliden- β -D-lyxo-hexofuranos-5-ulose
(14)⁸⁷⁾

1.1 g (5 mmol) der Verbindung **9** werden in 100 ml abs. CCl_4 suspendiert und auf 0°C gekühlt. Zu einer 5%igen wäßrigen NaIO_4 -Lösung werden 1.5 g $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ gegeben und 30 Min. lang gerührt. Das entstandene RuO_4 wird mit abs. CCl_4 aus der Lösung extrahiert und langsam zu der Lösung von **9** in CCl_4 zugegeben. Die Oxidation des Zuckers **9** beginnt sofort und ist je nach Qualität des Rutheniumdioxids in 3-20 Std. beendet. Nach beendeter Oxidation werden zur Entfernung überschüssigen Rutheniumtetroxids dem Gemisch ca. 50 ml Isopropanol zugesetzt, das RuO_2 wird abfiltriert und die Lösung zur Trockne eingengt. Die Ulose **14** entsteht in kristalliner Form.

Ausbeute: 950 mg (95%)
Fp.: 116-117°C (Lit.⁸⁷⁾; 114-116.5°C)
[α]_D²⁰ = -53.1° (c = 0.17 in CHCl_3)
(Lit.⁸⁷⁾: -49.6°, c = 1 in CHCl_3

¹H-NMR (CDCl_3 , 80 MHz, δ -Skala)
5.62 d (H-1; $J_{1/2} = 3.6$)
4.84 q (H-2; $J_{2/3} = 7.3$)
5.16 q (H-3; $J_{3/4} = 6.6$)
4.64 d (H-4)
4.44 s (H-6_{en})
4.44 s (H-6_{ex})
1.4 und 1.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

1,6-Anhydro-2,3-O-isopropyliden- α -L-gulofuranose (15)⁸⁷⁾

Reduktion von 1 g der Ulose **14** nach der Vorschrift von Heyns, Köll und Paulsen⁸⁷⁾ mit Lithiumaluminiumhydrid in etherischer Lösung ergibt nach Aufarbeitung die L-gulo-Verbindung **15** als farblosen Sirup, der nach Anreiben der

Wandung des Kolbens spontan kristallisiert. Umkristallisation erfolgt aus Ether / Petrolether 40/60.

Fp.: 62-63°C
[α]_D²⁰ = -20.9° (c = 0.4 in CHCl₃)
(Lit.⁸⁷): -18.4°, c = 1 in CHCl₃)

¹H-NMR (Pyridin-d₅, 300 MHz, δ -Skala)
5.30 d (H-1; J_{1/2} = 4.4)
4.50 q (H-2; J_{2/3} = 8.6)
4.98 q (H-3; J_{3/4} = 6.0)
4.62 m (H-4; J_{4/5} = 4.4)
4.40 m (H-5; J_{5/6en} = 10.0; J_{5/6ex} = 7.0)
4.67 q (H-6_{en}; J_{6en/6ex} = 10.4)
4.19 o (H-6_{ex}; J_{4/6ex} = 0.9)
1.4 und 1.7 (C(CH₃)₂)

1,6-Anhydro-5-O-benzoyl-2,3-O-isopropyliden- α -L-gulofuranose
(16)

650 mg (3.2 mmol) der Verbindung 15 werden nach der Vorschrift zur Darstellung von 10 mit frisch dest. Benzoylchlorid verestert. Nach der Aufarbeitung wie zur Darstellung von 10 entsteht ein leicht gelblicher Sirup, der aus Toluol kristallisiert wird.

Ausbeute: 650 mg (66%)
Fp.: 165°C
[α]_D²⁰ = -67.8° (c = 0.2 in CHCl₃)

Elementaranalyse für C₁₆H₁₈O₆ (306)
Ber.: C: 62.74% H: 5.88%
Gef.: C: 62.91% H: 5.82%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ -Skala)
 5.25 d (H-1; $J_{1/2} = 4.4$)
 4.76 q (H-2; $J_{2/3} = 8.8$)
 5.07 q (H-3; $J_{3/4} = 6.1$)
 4.63 t (H-4; $J_{4/5} = 4.4$)
 5.48 o (H-5; $J_{5/6\text{en}} = 10.4$)
 4.62 t (H-6_{en}; $J_{5/6\text{ex}} = 7.2$; $J_{6\text{en}/6\text{ex}} = 10.4$)
 4.15 o (H-6_{ex}; $J_{4/6\text{ex}} = 1.0$)
 8.05 m, 7.57 m und 7.45 m (Bz)
 1.47 und 1.75 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.469 MHz, δ -Skala)
 95.85 (C-1)
 61.82, 65.02, 73.61, 78.81, 80.15 (C-2,3,4,5,6)
 23.57, 25.78 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$)
 128.43, 129.77, 133.25 ($\text{O}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$)
 165.50 ($\text{O}_2\text{C}-\text{Ph}$)

1,6-Anhydro-5-O-benzoyl- α -L-gulofuranose (17)

500 mg (1.6 mmol) Benzoat 16 werden mit 150 ml 60%iger Essigsäure aufgeschlämmt und 72 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Hydrolyse entsteht eine klare Lösung des Produkts 17 in Essigsäure, die zum Sirup eingengt und mehrfach mit Toluol nachdestilliert wird. Beim Versetzen des Sirups mit Toluol erfolgt Kristallisation.

Ausbeute: 380 mg (87.4%)
 Fp.: 158-160°C
 $[\alpha]_D^{20} = -54.5^\circ$ ($c = 0.4$ in Pyridin)

Elementaranalyse für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (266.3)
 Ber.: C: 58.65% H: 5.26%
 Gef.: C: 58.24% H: 5.40%

¹H-NMR (Pyridin-d₅, 80 MHz, δ-Skala)

5.03 d (H-1)
4.60 q (H-2)
4.60 q (H-3)
4.20 m (H-4)
5.40 o (H-5)
4.20 m (H-6_{en})
4.20 m (H-6_{ex})
8.2 m und 7.25 m (Bz)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, δ-Skala)

5.08 d (H-1; J_{1/2} = 4.4)
4.03 o (H-2; J_{2/3} = 9.4; J_{2/OH} = 5.0)
4.38 m (H-3; J_{3/4} = 6.2; J_{3/OH} = 5.0)
4.46 q (H-4; J_{4/5} = 4.1)
5.07 m (H-5; J_{5/6en} = 10.1; J_{5/6ex} = 6.7)
4.31 t (H-6_{en}; J_{6en/6ex} = 12.0)
3.87 o (H-6_{ex}; J_{4/6ex} = 1.2)
4.98 d und 5.01 d (2-OH und 3-OH)
7.96 m, 7.65 m und 7.5 m (Bz)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.469 MHz, δ-Skala)

97.27 (C-1)
63.01, 65.71, 67.46, 68.45, 74.61 (C-2,3,4,5,6)
128.53, 129.75, 133.48 (O₂C-C₆H₅)
165.19 (O₂C-C₆H₅)

1,6-Anhydro-5-O-benzoyl-2,3-O-thiocarbonyl-α-L-gulofuranose
(18)⁹²⁾

520 mg (1.95 mmol) **17** werden mit 150 ml abs. Toluol versetzt und unter Schutzgasatmosphäre zum Sieden erhitzt. In die siedende Lösung werden 356 mg (2 mmol) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol gegeben und die Lösung weitere 15 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird nach beendeter Umsetzung im Vakuum eingengt. Das Gemisch Imidazol/Thionocarbonat kristallisiert sofort aus.

Durch Beträufeln mit Methanol wird analog zur Darstellung von **12** das Imidazol gelöst. Das Thionocarbonat wird ohne weitere Reinigung zur Darstellung von **19** eingesetzt.

Ausbeute: 370 mg (61%)

Fp.: 153-155°C

¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz, δ-Skala)
 5.53 d (H-1; J_{1/2} = 4.0)
 5.26 q (H-2; J_{2/3} = 9.6)
 5.55 q (H-3; J_{3/4} = 6.2)
 4.96 t (H-4; J_{4/5} = 5.2)
 5.61 o (H-5; J_{5/6en} = 9.6; J_{5/6ex} = 7.6)
 3.98 q (H-6_{en}; J_{6en/6ex} = 12.2)
 4.35 q (H-6_{ex}; J_{4/6ex} = 1.0)
 7.50 m und 8.15 m (Bz)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.469 MHz, δ-Skala)
 95.16 (C-1)
 62.31, 63.81, 74.04, 81.83, 82.80 (C-2,3,4,5,6)
 128.62, 130.03, 133.75 (O₂C-C₆H₅)
 165.10 (O₂C-Ph)

1,6-Anhydro-5-O-benzoyl-2,3-didesoxy-α-L-threo-hex-2-enofuranose (**19**)

150 mg (0.5 mmol) **18** werden in 100 ml frisch dest. P(OMe)₃ gelöst und analog zur Darstellung von **13** umgesetzt (Reaktionsdauer ca. 100 Std.). Nach beendeter Umsetzung wird das Trimethylphosphit im Vakuum abdestilliert und der entstehende Sirup mehrfach mit Toluol nachdestilliert (alle Arbeiten sind unter Schutzgas durchzuführen). Das Olefin **19** wurde durch Säulenchromatographie (mit LM 3) an Kieselgel 60 gereinigt. Bei Kristallisationsversuchen zersetzte sich das Olefin **19** innerhalb weniger Minuten. Aufgrund der Zersetzlichkeit wurde das Olefin **19** umgehend zur Darstellung von **22** eingesetzt.

Ausbeute: 50 mg (44%)

$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 80 MHz, δ -Skala)
5.65 d (H-1; $J_{1/2} = 1.2$)
5.73 d (H-2; $J_{2/3} = 6.0$)
6.15 q (H-3; $J_{3/4} = 1.6$)
5.35 m (H-4; $J_{4/5} = 4.0$)
4.72 m (H-5; $J_{5/6\text{en}} = 9.5$; $J_{5/6\text{ex}} = 6.2$)
4.04 q (H-6_{en}; $J_{6\text{en}/6\text{ex}} = 10.8$)
3.57 q (H-6_{ex})
7.1 m und 7.95 m (Bz)

5-O-Benzoyl-1,6:2,3-dianhydro- β -D-allofuranose (20)

40 mg (0.17 mmol) Olefin 13 werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 0.5 ml Acetonitril und 3 mg festem KHCO_3 versetzt. Unter Eiskühlung werden 1.0 ml 30%ige Wasserstoffperoxidlösung (Perhydrol) zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 24 Std. werden noch 1mg KHCO_3 und 0.5 ml H_2O_2 -Lösung sowie 0.5 ml Acetonitril dazugegeben. Nach beendeter Umsetzung wird die Lösung eingengt und das Epoxid 20 durch Dickschicht-Chromatographie (LM 2) gereinigt, mit Pyridin eluiert und die Lösung eingengt. Das entstandene Epoxid ist ein farbloser Sirup, der bei Zugabe von Methanol auskristallisiert.

Ausbeute: 20 mg (47.4%)
Fp.: 109-109.5°C
 $[\alpha]_D^{20} = +4.6^\circ$ ($c = 0.37$ in CHCl_3)

Elementaranalyse für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (248.2)

Ber.: C: 62.90% H: 4.84%

Gef.: C: 61.96% H: 4.66%

$^1\text{H-NMR}$ (Methanol- d_4 , 80 MHz, δ -Skala)
5.25 s (H-1; $J_{1/2} = 0$)
4.06 d (H-2; $J_{2/3} = 3.0$)
3.80 d (H-3; $J_{3/4} = 0$)

4.38 q (H-4; $J_{4/5} = 1.5$)
 4.99 m (H-5; $J_{5/6en} = 3.7$; $J_{5/6ex} = 0.8$)
 4.38 q (H-6_{en}; $J_{6en/6ex} = 13.2$)
 3.82 q (H-6_{ex}; $J_{4/6ex} = 1.2$)
 7.5 m und 8.1 m (Bz)

¹H-NMR (Benzol-d₆, 80 MHz, δ -Skala)
 5.00 d (H-1)
 2.75 d und 2.85 d (H-2,3)
 4.00 d (H-4)
 4.35 m (H-5)
 3.55 m (H-6_{en})
 3.55 m (H-6_{ex})
 7.00 m und 8.10 m (Bz)

¹³C-NMR (Benzol-d₆, 20 MHz, δ -Skala)
 96.03 (C-1)
 2x 48.98 (C-2,3)
 63.39, 67.73, 73.66 (C-4,5,6)
 133.40 (O₂C-C₆H₅)
 126.80, 130.27 (O₂C-Ph)

Massenspektrum:

- 1) (DCI-Isobutan) $M^+ = 249$
- 2) (DCI-NH₃) $M^+ = 266$

5-O-Benzoyl-1,2:2,3-dianhydro- α -L-talofuranose (22)

Analog zur Darstellung von 20 werden 20 mg der Verbindung 19 in 5 ml Methanol gelöst, mit 1 ml Acetonitril und 3 mg KHCO₃ versetzt und mit Eis gekühlt. 1 ml H₂O₂-Lösung wird zugetropft. Dabei fällt ein weißer Feststoff aus; und das DC zeigt schon nach ca. 10 Min. mehrere Zersetzungsprodukte außer dem Fleck des Olefins 19. Die Epoxidierung zu 22 verläuft erheblich langsamer als bei 20. Nach ca. 7 Tagen Reaktionszeit bei Raumtemperatur ist das Olefin 19 vollständig umgesetzt. Wegen der Menge der Zersetzungsprodukte wird das Epoxid 22

dickschichtchromatographisch abgetrennt. Elution erfolgt mit Benzol. Das Epoxid ist ein farbloser Sirup. Kristallisation erfolgt nach längerer Zeit im Kühlschrank. Bei allen weiteren Versuchen zur Darstellung von **22** zersetzte sich **19**, bevor die Epoxidierung ablaufen konnte.

Ausbeute: 4 mg (19%)

Fp.: 102-106°C

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ-Skala)
 5.32 s (H-1; J_{1/2} = 0)
 3.76 d (H-2; J_{2/3} = 3.0)
 4.59 d (H-4; J_{3/4} = 0; J_{4/6ex} = 0.8)
 5.39 o (H-5; J_{4/5} = 4.5)
 3.97 q (H-6_{en}; J_{5/6en} = 6.8)
 4.19 o (H-6_{ex}; J_{5/6ex} = 9.7; J_{6en/6ex} = 11.0)
 8.00 m, 7.66 m und 7.50 m (Bz)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.469 MHz, δ-Skala)
 95.46 (C-1)
 49.14, 49.24 (C-2,3)
 62.39, 68.16, 71.34 (C-4,5,6)
 128.63, 128.84, 130.91, 133.76 (O₂C-C₆H₅)
 165.30 (O₂C-C₆H₅)

Massenspektrum:

(DCI-NH₃) M⁺ = 266 (entsprechend 249 + 15)

1,2-O-Isopropyliden-3,5,6-tri-O-benzyl-α-D-glucofuranose (25)¹⁸³⁾

2.5 g (11.4 mmol) 1,2-O-Isopropyliden-α-D-glucofuranose (**24**)¹⁸⁶⁾ werden in 50 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren mit 15 g KOH versetzt. Zu diesem Gemisch werden 25 g (0.2 mol) Benzylchlorid gegeben und 50 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach den Abkühlen wird das Gemisch filtriert, der Rückstand mit THF gewaschen und die vereinigten org. Phasen im Vakuum eingengt.

Das Produkt 25 wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (mit LM 4) gereinigt. Es entsteht ein farbloser Sirup. Ausbeute: 2.9 g (52%). Das ^1H -NMR-Spektrum stimmt mit dem Literaturspektrum¹⁹¹⁾ überein.

1,2-Di-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranose (26)¹⁹¹⁾

2.5 g (5.1 mmol) von 25 werden mit 50 ml 60%iger Essigsäure 6 Std. lang unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung entsprechend der o.g. Vorschrift wird ein farbloser Sirup des Anomerengemisches der 3,5,6-Tri-O-benzyl-D-glucofuranose erhalten. Der Sirup wird in 20 ml Pyridin gelöst, mit 5 ml Essigsäureanhydrid versetzt¹⁹¹⁾ und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und 6x mit Toluol nachdestilliert. Anschließend Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (mit LM 6). Es entsteht ein farbloser Sirup, dessen ^1H -NMR-Spektrum mit den Literaturdaten¹⁹¹⁾ übereinstimmt. Ausbeute, bezogen auf 25: 1.93 g (71%).

2-O-Acetyl-1,6-anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glucofuranose (27)

Nach einer von U. Lendering¹⁷⁾ variierten Methode der Ciba-Geigy⁸⁵⁾ werden 1.0 g (1.8 mmol) der Verbindung 26 in 125 ml abs. Dichlormethan zu einer Lösung von 18 ml Zinn(IV)chlorid in 80 ml abs. Dichlormethan unter Eiskühlung zugetropft und 24 Std. lang gerührt. Die Aufarbeitung nach der o.g. Vorschrift¹⁷⁾ ergibt nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel 60 (mit LM 7) 27 als farblosen Sirup.

Ausbeute: 270 mg (39%)
[α]_D²⁰ = -19.74° (c = 1.43 in CHCl_3)
(Lit.¹⁷⁾: -27.4°, c = 1.53 in CHCl_3)
(Lit.⁸⁵⁾: -20.6°, in CHCl_3)

1,6-Anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glucofuranose (31)⁸⁵⁾

270 mg (0.7 mmol) der Verbindung 27 werden in 15 ml abs. Methanol gelöst, mit 0.05 g K_2CO_3 versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt⁸⁵⁾. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Ether aufgenommen und mit Wasser gewaschen; Die Etherphase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die 1,6-Anhydro-3,5-di-O-benzyl- β -D-glucofuranose entsteht als Feststoff und wird aus Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 100 mg (41.8%)
Fp.: 111-112°C (Lit.⁸⁵⁾; 112-113°C)

1,6-Anhydro-3,5-di-O-benzyl-2-O-tosyl- β -D-glucofuranose (28)¹⁹¹⁾

200 mg der Verbindung 31 werden mit Tosylchlorid in abs. Pyridin nach der o.g. Vorschrift tosyliert. Abweichend von der Vorschrift wird die Lösung 12 Std. lang unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung und Einengen wird ein farbloser Sirup von 28 erhalten, der aus Ether kristallisiert wird.

Fp.: 91°C (Lit.⁸⁵⁾; 92-92.5°C)

1,6-Anhydro-2-O-tosyl- β -D-glucofuranose (29)¹⁷⁾

720 mg (1.45 mmol) der Verbindung 28 werden in 150 ml Essigsäureethylester gelöst, mit 500 mg Pd/Aktivkohle versetzt und in einer Hydrierapparatur bei einem Anfangsdruck von 3.5 bar mit Wasserstoff hydrogenolytisch debenzyliert. Wenn kein Wasserstoff mehr verbraucht wird (ca. nach 4 Tagen), wird die

Reaktion beendet, der Katalysator abfiltriert und die Lösung eingengt.

Ausbeute: 400 mg (87.3%) Sirup
 $[\alpha]_D^{20} = -39.88^\circ$ ($c = 0.98$ in CHCl_3)
(Lit.¹⁹²): -41.0° , $c = 1$ in CHCl_3)

2,3,5-Tri-O-benzyl-D-ribofuranose (32)¹⁸³⁾

Aus D-Ribose wird Verbindung 32 nach der Methode von Barker und Fletcher¹⁸³⁾ in drei Stufen synthetisiert. Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

2,3:5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannofuranose (34)¹⁸⁶⁾

Nach bekannter Vorschrift wird die D-Mannose mit Aceton und Schwefelsäure isopropylideniert zur Verbindung 34. Schmelzpunkt und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stimmen mit den Literaturdaten überein.

1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-pyranose (37)¹⁴¹⁾

Unter Feuchtigkeitsausschluß wird eine Lösung von 4.6 ml Oxalylchlorid (0.044 mol) in 50 ml Dichlormethan auf -60°C gekühlt. Eine Lösung von 6.8 g (0.088 mol) DMSO in Dichlormethan wird dazugetropt und 5 Min. lang gerührt. Anschließend werden 10 g (0.038 mmol) 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactose (39)¹⁸⁶⁾, gelöst in 20 ml Dichlormethan, zugetropt. Nach 15 Min. werden 30 ml Triethylamin zugegeben und das Gemisch auf Raumtemperatur

erwärmt. Wasser wird hinzugefügt, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Destillation des Ethers wird der Aldehyd durch Kugelrohrdestillation gereinigt.

Bp._{0.05}: 110-115°C (Lit.^{136b}); Bp._{0.5}: 105°C)
 $[\alpha]_D^{20} = -121^\circ$ ($c = 1.2$ in CHCl_3)
 (Lit.^{136b}); -131° , $c = 0.9$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 300 MHz, δ -Skala)
 5.50 d (H-1; $J_{1/2} = 5.0$)
 4.10 q (H-2; $J_{2/3} = 2.4$)
 4.35 q (H-3; $J_{3/4} = 7.8$)
 4.30 q (H-4; $J_{4/5} = 2.1$)
 4.16 d (H-5; $J_{5/6} = 0$)
 9.82 s (H-6)

Versuchte Umsetzung von 32 mit 1-Nitrohexan

Nach AAV 2 wurde die 2,3,5-Tri-O-benzyl-D-ribofuranose (**32**) mit 1-Nitrohexan umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurde die Verbindung **32** unzersetzt zurückgewonnen. Eine Addition fand nicht statt.

Versuchte Umsetzung von 34 mit 1-Nitrohexan

Nach AAV 2 wurde die 2,3:5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannose (**34**) mit 1-Nitrohexan umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurde **34** unzersetzt zurückgewonnen. Eine Addition fand nicht statt.

In Abwandlung von AAV 2 wurde die doppelte Menge n-BuLi zur Deprotonierung des Zuckers **34** eingesetzt. Eine Addition fand ebenfalls nicht statt.

Umsetzung von 37 mit 1-Nitrooctan

1) nach AAV 1

Gemäß AAV 1 werden 516 mg (2 mmol) **37** und 1.59 g (10 mmol) 1-Nitrooctan zu einem Diastereomerengemisch der Tetradecaosen **44a-d** umgesetzt.

Ausbeute: 668 mg (80.1%)

Elementaranalyse für $C_{20}H_{35}NO_8$ (417)

Ber.: C: 57.55% H: 8.39% N: 3.36%

Gef.: C: 60.31% H: 9.15% N: 3.26%

1H -NMR Chemische Verschiebungen analog zu denen der Verbindungen **38a-d**

2) nach AAV 2

Gemäß AAV 2 wurden 0.34 g (3 mmol) 1-Nitrooctan mit 10 ml (10 mmol) einer 15%igen Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan zum Dilithiumnitronat umgesetzt, und nach einer Reaktionszeit von 1 Std. wurden 0.774 g (3 mmol) **37** in 5 ml THF zugegeben. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurden 210 mg eines farblosen Sirups (Gemische aus dem D-erythro-Isomer **44d** und dem L-threo-Isomer **44c**) erhalten.

Ausbeute: 210 mg (16%)

Umsetzung von 37 mit 1-Nitrononan

1) nach AAV 2

Gemäß AAV 2 werden 387 mg (1.5 mmol) **37** und 259.5 mg (1.5 mmol) 1-Nitrononan umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit LM 2 wird ein farbloser Sirup der

diastereomeren Pentadecaose- Derivate **45c** mit L-threo-Konfiguration und **45d** mit D-erythro-Konfiguration im Verhältnis **45c:45d** ca. 1:1.2 erhalten.

Ausbeute: 123 mg (19%)

2) nach AAV 1

Gemäß AAV 1 werden 516 mg (2 mmol) **37** und 1.73 g (10 mmol) 1-Nitrononan umgesetzt zum Diastereomerengemisch der Produkte **45a** (D-threo), **45b** (L-erythro), **45c** (L-threo) und **45d** (D-erythro).

Ausbeute: 660 mg (76.6%)

Elementaranalyse für $C_{21}H_{37}NO_8$ (431)

Ber.: C: 58.47% H: 8.58% N: 3.25%

Gef.: C: 59.13% H: 9.05% N: 3.48%

1H -NMR Daten wie bei den Verbindungen **38a** - **38d**

Umsetzung von **37** mit 1-Nitrodecan

1) nach AAV 2

Gemäß AAV 2 werden 387 mg (1.5 mmol) **37** und 280.5 mg (1.5 mmol) 1-Nitrodecan umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (mit LM 2) werden 122 mg eines farblosen Sirups erhalten, der die Hexadecaose- Derivate mit L-threo-Konfiguration (**38c**) und mit D-erythro-Konfiguration (**38d**) im Verhältnis **38c:38d** = 1:1.5 enthält.

Ausbeute: 122 mg (18.3%)

2) nach AAV 1

Gemäß AAV 1 werden 1.032 g (4 mmol) **37** mit 4 g (21.4 mmol) 1-Nitrodecan und einer Lösung von 0.115 g Na (5 mmol) in abs. Methanol umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (mit LM 2) werden 1.449 g (81.4%) eines farblosen Sirups aus den Diastereomeren **38a**, **38b**, **38c** und **38d** erhalten.

Ausbeute: 1.449 g (81.4%)

Elementaranalyse für $C_{22}H_{39}NO_8$ (445)

Ber.: C: 59.33% H: 8.76% N: 3.15%

Gef.: C: 60.31% H: 9.15% N: 3.26%

Durch nochmalige Säulenchromatographie werden 20 mg des Diastereomeren **38a** (D-threo) und 15 mg des Diastereomeren **38d** (D-erythro) abgetrennt. Nach mehreren Dickschichtchromatogrammen wurden 4 mg eines Sirups, bestehend aus einem Gemisch von **38b** (L-erythro) und **38c** (L-threo) im Verhältnis von ungefähr 1:1, erhalten.

38a: $[\alpha]_d^{20} = -68.95^\circ$ ($c = 0.19$ in $CHCl_3$)

38d: $[\alpha]_d^{20} = -52.58^\circ$ ($c = 0.21$ in $CHCl_3$)

38a: 1H -NMR (Benzol- d_6 , 300 MHz, δ -Skala)

5.45 d (H-16; $J_{15/16} = 5.0$)

4.06 q (H-15; $J_{14/15} = 2.3$)

4.28 q (H-14; $J_{13/14} = 8.0$)

3.65 q (H-13; $J_{12/13} = 1.8$)

3.78 m (H-12; $J_{11/12} = 1.3$)

4.44 q (H-11; $J_{10/11} = 9.0$; $J_{11/OH} < 1$)

5.10 o (H-10; $J_{9a/10} = 3.3$; $J_{9b/10} = 9.8$)

2.30 und 2.12 (H-9_a und H-9_b)

4.08 (OH)

0.90 ($-CH_3$)

1.0-1.5 (7x $-CH_2$ und $-C(CH_3)_2$)

- 38b: $^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 300 MHz, δ -Skala)
 5.38 d (H-16; $J_{15/16} = 5.2$)
 4.07 q (H-15; $J_{14/15} = 2.4$)
 4.36 q (H-14; $J_{13/14} = 7.9$)
 4.01 q (H-13; $J_{12/13} = 1.9$)
 3.76 q (H-12; $J_{11/12} = 3.7$)
 4.37 m (H-11; $J_{10/11} = 6.6$; $J_{11/\text{OH}} < 1$)
 4.99 o (H-10; $J_{9a/10} = 10.8$; $J_{9b/10} = 4.2$)
 2.0 und 1.85 (H-9_a und H-9_b; $J_{9a/9b} = 14.0$)
 3.82 d (OH)
 0.9 (-CH₃)
 1.0-1.5 (7x -CH₂ und -C(CH₃)₂)
- 38c: $^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 300 MHz, δ -Skala)
 5.41 d (H-16; $J_{15/16} = 4.9$)
 4.13 q (H-15; $J_{14/15} = 2.4$)
 4.48 q (H-14; $J_{13/14} = 8.0$)
 4.28 q (H-13; $J_{12/13} = 1.8$)
 3.88 q (H-12; $J_{11/12} = 9.5$)
 4.18 ddd (H-11; $J_{10/11} = 3.3$; $J_{11/\text{OH}} = 9.8$)
 4.92 o (H-10; $J_{9a/10} = 9.5$; $J_{9b/10} = 5.5$)
 2.0 und 1.8 (H-9_a und H-9_b; $J_{9a/9b} = 14.0$)
 2.82 d (OH)
 0.9 (-CH₃)
 1.0-1.5 (7x -CH₂ und -C(CH₃)₂)
- 38d: $^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6 , 300 MHz, δ -Skala)
 5.37 d (H-16; $J_{15/16} = 5.1$)
 4.13 q (H-15; $J_{14/15} = 2.3$)
 4.49 q (H-14; $J_{13/14} = 8.0$)
 4.33 q (H-13; $J_{12/13} = 1.8$)
 3.84 q (H-12; $J_{11/12} = 9.1$)
 4.68 q (H-11; $J_{10/11} = 2.6$; $J_{11/\text{OH}} = 5.0$)
 4.96 tt (H-10; $J_{9a/10} = 11.0$; $J_{9b/10} = 5.2$)
 2.33 und 1.84 (H-9_a und H-9_b; $J_{9a/9b} = 14.0$)
 2.90 d (OH)
 0.9 (-CH₃)
 1.0-1.5 (7x -CH₂ und -C(CH₃)₂)

Umsetzung von 37 mit 1-Nitrododecan

Gemäß AAV 1 werden 516 mg (2 mmol) **37** und 2.10 g (10 mmol) 1-Nitrododecan umgesetzt zum Diastereomerengemisch der Produkte **46a-46d** der Octadecaose- Derivate.

Ausbeute: 532 mg (56.2%)

¹H-NMR Daten wie bei den Verbindungen **38a-38d**

10-Amino-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decadesoxy-13,14:15,16-di-O-isopropyliden-D-erythro- α -D-galacto-hexadecaose (**47d**)

Ein Gemisch aus 1 g (2.25 mmol) **38c** und **38d** (Verhältnis **38c:38d** = 1:5) wird in 100 ml Methanol gelöst, mit 2 g mit Methanol gespültem Raney- Nickel versetzt und in einem Schüttelautoklaven (Volumen: 250 ml) bei 20 bar und 50°C innerhalb 24-30 Std. mit Wasserstoff zum Amin **47** reduziert. Das 10R,11R-Isomer **47d** wird säulenchromatographisch von den übrigen Isomeren und der in geringer Menge gebildeten 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactose (**39**) abgetrennt.

Ausbeute: 307.9 mg (33%)

$[\alpha]_D^{20} = -39.41^\circ$ ($c = 0.949$ in CHCl_3)

Elementaranalyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{NO}_6$ (415)

Ber.: C: 63.61 H: 9.88 N: 3.37

Gef.: C: 62.88 H: 10.48 N: 3.33

¹H-NMR (CDCl_3 , δ -Skala)

5.51 d (H-16; $J_{15/16} = 5.1$)

4.31 q (H-15; $J_{14/15} = 2.4$)

4.62 q (H-14; $J_{13/14} = 7.9$)

4.47 q (H-13; $J_{12/13} = 1.8$)

3.76 m (H-12 und H-11; $J_{11/12} = 1.9$;
 $J_{10/11} = 9.1$)
 3.02 m (H-10; breites Signal)
 1.95 (-OH und -NH₂)
 1.6-1.2 (-CH₂ und -C(CH₃)₂)
 0.85 (-CH₃)

10-N-acetylamino-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decadesoxy-11,13,14,15,16-penta-O-acetyl-D-erythro- α -D-galacato-hexadecaose (48d)

280 mg (0.67 mmol) 47d werden mit 10 ml 90%iger Trifluor-essigsäure unter Eiskühlung versetzt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beendeter Umsetzung (DC- Kontrolle mit LM 5) wird die Lösung im Vakuum eingengt und mehrfach mit Toluol nachdestilliert. Es entsteht ein fester Sirup aus mehreren, nicht voneinander trennbaren Komponenten. Die Verbindung wird ohne Reinigung acetyliert und dazu mit 20 ml Acetanhydrid aufgeschlämmt und auf 0°C abgekühlt. 0.05 ml Trifluormethansulfonsäure werden zugegeben und das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt¹⁸⁾. Nach beendeter Umsetzung wird die Lösung auf Eis gegossen, 1 Std. gerührt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zu einem bräunlichen Sirup eingengt, aus dem durch Säulenchromatographie mit LM 2 ein Hauptprodukt abgetrennt wird, das aber auch aus mehreren Komponenten besteht. Aus Ether/Petrolether läßt sich in geringer Menge ein Produkt kristallisieren, das nach ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren ein Gemisch von 48d aus der α -Pyranose und der α -Furanose im Verhältnis 2.3:1 ist.

Ausbeute: 20 mg (5.08%)
 $[\alpha]_d^{20} = +85.82^\circ$ (c = 0.987 in CHCl₃) Anomerengemisch
 ab 96.4°C: Änderung der Kristallstruktur
 Fp.: 119°C
 Klp.: 134°C

Elementaranalyse für $C_{28}H_{45}NO_{12}$ (587)

Ber.: C: 57.24 H: 7.67 N: 2.39

Gef.: C: 57.11 H: 7.87 N: 2.76

1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ -Skala)
6.34 (H-16; α -Pyranose; $J_{15/16} = 2.8$)
5.97 (H-16; α -Furanose; $J_{15/16} = 9.7$)
3.86-4.3 und 4.82-5.46 (übrige Ringprotonen,
H-10 und H-11)
2.1 (6x Acetyl-CH₃)
1.20 (-CH₂)
0.85 (-CH₃)
1.65 (-NH-Ac)

^{13}C -NMR (CDCl₃, 75.469 MHz, δ -Skala)
89.94 (C-16; α -Anomer)
93.17 (C-16; β -Anomer)
169.2-170.39 (-COCH₃; zum Teil überlagert)
66.31-73.04 (C-11 bis C-15; zum Teil überlagert)
50.25 und 51.62 (-C-NH₂; beide Anomere)

Massenspektrum:

(DCI mit i-Butan) $M^+ = 588$

$m/e = 1175$: Dimerensignal

1. a) T.W. Greene
"Protective Groups in Organic Synthesis",
Wiley, New York 1981
b) B. Capon
Chem. Rev. **69**, 407 (1969)
c) W. Pigman und D. Horton
"The Carbohydrates - Chemistry and Biochemistry",
Acad. Press, New York, 1980
2. A.H. Haines
Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **33**, 11 (1976)
3. a) S. Hanessian
"Total Synthesis of Natural Products-The Chiron Approach",
Pergamon Press Ltd. 1983
b) B. Fraser-Reid und R.C. Anderson
"Fortschr. Chem. Org. Naturst."
Springer-Verlag, Wien, 1980
c) A. Vasella in: R. Sheffold
"Modern Synthetic Methods 1980"
Salle & Sauerländer, Aarau, 1980
d) F.W. Lichtenthaler in: Atta-ur-Rahman
"Pyranoid chiral building blocks"
Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg, 1986
4. a) K. Krohn
Nachr. Chem. Tech. Lab. **35**, 1155 (1987)
b) F.W. Lichtenthaler
Kontakte (Merck) (1984), 30
c) T.D. Inch
Tetrahedron **40**, 3161 (1984)
d) R.J. Ferrier und N. Prasad
Pure Appl. Chem. **55**, 565 (1983)
e) J.S. Brimacombe
Angew. Chem. **83**, 261 (1971)
5. a) R.J. Ferrier
Adv. Carbohydr. Chem. **20**, 67 (1965)
b) R.J. Ferrier in: D. Horton und W. Pigman
"The Carbohydrates - Chemistry and Biochemistry",
Acad. Press, New York, 1980
6. R.J. Ferrier
Adv. Carbohydr. Chem. **24**, 199 (1969)
7. F.W. Lichtenthaler
Pure Appl. Chem. **50**, 1343 (1978)

8. a) N.L. Holder
Chem. Rev. **82**, 287 (1982)
b) N.L. Holder und B. Fraser-Reid
Can. J. Chem. **51**, 3357 (1973)
9. Y.A. Zhadanov und V.G. Alexeeva
Russ. Chem. Rev. **42**, 477 (1973)
10. B. Fraser-Reid
Acc. Chem. Res. **8**, 192 (1975)
11. a) K. Heyns und J. Feldmann
Stärke **32**, 40 (1980)
b) K. Heyns und J. Feldmann
Stärke **32**, 92 (1980)
12. N.R. Williams
Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **25**, 109 (1970)
13. J. Defaye
Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **25**, 181 (1970)
14. M. Cerny und J. Stanek, Jr.
Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **34**, 24 (1977)
15. S. Peat
Adv. Carbohydr. Chem. **2**, 38 (1946)
16. R.D. Guthrie in: W. Pigman und D. Horton
"The Carbohydrates - Chemistry and Biochemistry"
Acad. Press, New York, 1980
17. a) P. Köll und U. Lendering
J. Carbohydr. Chem. **6**, 281 (1987)
b) P. Köll, H. Komander, B. Meyer und U. Lendering
Liebigs Ann. Chem. (**1984**), 1591
c) U. Lendering
Dissertation, Universität Oldenburg, 1985
18. a) A. Foertsch
Dissertation, Universität Oldenburg, 1986
b) P. Köll und J. Kopf
Carbohydr. Res. **164**, 161 (1987)
c) P. Köll, A. Förtsch und H. Kogelberg
Carbohydr. Res. **164**, 391 (1987)
d) P. Köll und A. Förtsch
J. Carbohydr. Chem. **6**, 441 (1987)
19. a) M. Oelting
Dissertation, Universität Oldenburg, 1986
b) P. Köll und M. Oelting
Tetrahedron Lett. **24**, 2557 (1983)
c) P. Köll, M. Oelting und J. Kopf
Angew. Chem. **96**, 222 (1984)

- d) P. Köll, J. Kopf, J.O. Metzger, W.Schwarting
und M. Oelting
Liebigs Ann. Chem. (1987), 199
- e) P. Köll und M. Oelting
Liebigs Ann. Chem. (1987), 205

- 20. E. Fischer und K. Zach
Ber. Dtsch. Chem. Ges. **47**, 196 (1914)

- 21. E. Block
Org. React. **30**, 457 (1984)

- 22. R.S. Tipson
Adv. Carbohydr. Chem. **8**, 107 (1953)

- 23. R.S. Tipson und A. Cohen
Carbohydr. Res. **1**, 338 (1965)

- 24. B.K. Radatus und J.S. Clarke
Synth. (1980), 47

- 25. S.J. Eitelman, R.H. Hall und A. Jordaan
J. Chem Soc. Perkin I (1978), 595

- 26. T. Hayashi, M. Takeda, H.Saeki und E. Ohki
Chem. Pharm. Bull. **25**, 2134 (1977)

- 27. M.G. Blair
Meth. Carbohydr. Chem. II (1963), 411

- 28. a) R. Kuhn und A. Winterstein
Helv. Chim. Acta **11**, 106 (1928)
b) R.H. Mitchell, T. Fyles und L.M. Ralph
Can. J. Chem. **55**, 1480 (1977)

- 29. P.J. Garegg und B. Samuelsson
Synth. (1979), 469

- 30. P.J. Garegg
Pure Appl. Chem. **56**, 845 (1984)

- 31. A.G.M. Barret, D.H.R. Barton, R. Bielski
und W. McCombie
J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1977), 866

- 32. a) R.J. Ferrier
J. Chem. Soc. (1964), 5443
b) H.R. Nace
Org. React. **12**, 57 (1966)

- 33. a) P. Köll, E. Steinweg, U. Lackmann und J.O. Metzger
Tetrahedron Lett. (1979), 223

- b) P. Köll, E. Steinweg, B. Meyer und J.O. Metzger
Liebigs Ann. Chem. (1982), 1039
- c) P. Köll, E. Steinweg, J.O. Metzger und B. Meyer
Liebigs Ann. Chem. (1982), 1052
- d) P. Köll, E. Steinweg, B. Meyer und J.O. Metzger
Liebigs Ann. Chem. (1982), 1063

- 34. P. Köll, K. Klenke und D. Eisermann
J. Carbohydr. Chem. **3**, 403 (1984)

- 35. R.J. Ferrier, N. Prasad und G.H. Sankey
J. Chem. Soc. (C) (1968), 974

- 36. N. Hines, M. J. Peagram, P. Whitham und G. Wright
J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1968), 1593

- 37. J.S. Josan und F.W. Eastwood
Carbohydr. Res. **7**, 161 (1968)

- 38. F.W. Eastwood, K.J. Harrington, J.S. Josan und J.L. Pura
Tetrahedron Lett. (1970), 5223

- 39. S. Hanessian, A. Bargiotti und M. LaRue
Tetrahedron Lett. (1978), 737

- 40. D.A. Lightner und C. Djerassi
Chem. Ind. (1962), 1236

- 41. A. Klemer und G. Mersmann
Carbohydr. Res. **12**, 219 (1970)

- 42. E.J. Corey und R.A.E. Winter
J. Am. Chem. Soc. **85**, 2677 (1963)

- 43. E.J. Corey, E.A. Carey und R.A.E. Winter
J. Am. Chem. Soc. **87**, 934 (1965)

- 44. M.F. Semmelhack und R.D. Stauffer
Tetrahedron Lett. (1973), 2667

- 45. a) W.V. Ruyle, T.Y. Shen und A.A. Patchett
J. Org. Chem. **30**, 4353 (1965)
b) G.R. Pettit und E.E. van Tamelen
Org. React. **12**, 356 (1966)

- 46. a) N.R. Williams
Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **25**, 109 (1970)
b) R.D. Guthrie in: D. Horton und W. Pigman
"The Carbohydrates - Chemistry and Biochemistry"
Acad. Press, New York, 1980

47. a) S.J. Angyal
Chem. Ind. (1954), 32
b) W.G. Overend und G. Vaughan
Chem. Ind. (1955), 995
48. a) F.H. Newth
Quart. Rev. **13**, 30 (1959)
b) F.H. Newth, W.G. Overend und L.F. Wiggins
J. Chem. Soc. (1947), 10
49. J.A. Mills
Adv. Carbohydr. Chem. **10**, 40 (1955)
50. H. Grisebach und K. Schmid
Angew. Chem. **84**, 192 (1972)
51. H. Paulsen, H. Koebernick, W. Stenzel und P. Köll
Tetrahedron Lett. (1975), 1493
52. R.D. Guthrie und D. Murphy
J. Chem. Soc. (1965), 6666
53. T. van Es
Carbohydr. Res. **5**, 282 (1967)
54. L.D. Hall, L. Hough und R.A. Pritchard
J. Chem. Soc. (1961), 1537
55. E.L. Albano, D. Horton und T. Tsuchiya
Carbohydr. Res. **2**, 349 (1966)
56. A. Gateau-Olesker, L. Castellanos, F. Panne-Jacolot,
J. Cleophax und S.D. Géro
Tetrahedron **37**, 1685 (1981)
57. A.B. Foster, T.D. Inch, J. Lehmann, M. Stacey
und J.M. Webber
J. Chem. Soc. (1962), 2116
58. R. Allerton und W.G. Overend
J. Chem. Soc. (1951), 1480
59. P.W. Kent, M. Stacey und L.F. Wiggins
J. Chem. Soc. (1949), 1232
60. P.J. Garegg
Acta Chem. Scand. **14**, 957 (1960) .
61. M. Gut und D.A. Prins
Helv. Chim. Acta **30**, 1223 (1947)

62. J. Davoll, B. Lythgoe und S. Trippett
J. Chem. Soc. (1951), 2230
63. J. Kuszmann und P. Sohár
Carbohydr. Res. **83**, 63 (1980)
64. M. Cerny, J. Pacak und J. Stanek
Coll. Czech. Chem. Commun. **30**, 1151 (1965)
65. G.J. Robertson und C.F. Griffith
J. Chem. Soc. (1935), 1193
66. R.E. Parker und N.S. Isaacs
Chem. Rev. **59**, 737 (1959)
67. R.D. Guthrie, I.D. Jenkins, R. Yamasaki, B.W. Skelton
und A.H. White
J. Chem. Soc. Perkin I (1981), 2328
68. a) O. Mitsunobu, J. Kimura, K. Ihzumi und N. Yanagida
Bull. Chem. Soc. Jpn. **49**, 510 (1976)
b) H. Loibner und E. Zbiral
Helv. Chim. Acta **60**, 41 (1977)
c) R. Mengel und M. Bartke
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **17**, 679 (1978)
d) G. Gryniewicz
Pol. J. Chem. **53**, 2501 (1979)
69. a) P.A. Levene und A.L. Raymond
J. Biol. Chem. **88**, 513 (1930)
b) P.A. Levene und R.S. Tipson
J. Biol. Chem. **93**, 631 (1931)
70. N. Prileschajew
Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42**, 4811 (1909)
71. a) J. Rebek Jr., L. Marshall, R. Wolak und J. McManis
J. Am. Chem. Soc. **106**, 1170 (1984)
b) J. Rebek Jr., L. Marshall, J. McManis und R. Wolak
J. Org. Chem. **51**, 1649 (1986)
c) D. Swern
Org. React. **7**, 378 (1953)
72. a) G. Schneider, T. Horvath und P. Sohár
Carbohydr. Res. **50**, 43 (1977)
b) P. Köll und F.S. Tayman
Chem. Ber. **112**, 2296 (1979)
73. K.B. Sharpless und T.R. Verhoeven
Aldrichim. Acta **12**, 63 (1979)
74. R.M. Hanson und K.B. Sharpless
J. Org. Chem. **51**, 1922 (1986)

75. N.A. Milas und S.A. Harris
J. Am. Chem. Soc. **60**, 2434 (1938)
76. a) N. Indictor und W.F. Brill
J. Org. Chem. **30**, 2074 (1965)
b) M.N. Sheng und J.G. Zajacek
J. Org. Chem. **33**, 588 (1968)
77. F. List und L. Kuhn
Erdoel, Kohle **20**, 192 (1967)
78. a) G.B. Payne, P.H. Deming und P.H. Williams
J. Org. Chem. **26**, 659 (1961)
b) G.B. Payne
Tetrahedron **18**, 763 (1962)
79. K.B. Wiberg
J. Am. Chem. Soc. **75**, 3961 (1953)
80. R.J. Ferrier und N. Prasad
J. Chem. Soc. (C) (1969), 575
81. C.H. Gagnieu und A.V. Grouiller
J. Chem. Soc. Perkin I (1982), 1009
82. L.A. Arias, S. Adkins, C.J. Nagel und R.D. Bach
J. Org. Chem. **48**, 888 (1983)
83. J.D. Ballantine und P.J. Sykes
J. Chem. Soc. (C) (1970), 731
84. R.B. Woodward, J. Gosteli, J. Ernest und R.J. Friary
J. Am. Chem. Soc. **95**, 6853 (1973)
85. G. Baschang, J. Stanek, A. Rössli und A. Sele
(Ciba-Geigy AG)
Ger. Offen. 2.324.623 (1973)
86. S.J. Angyal und R.J. Beveridge
Aust. J. Chem. **31**, 1151 (1978)
87. K. Heyns, P. Köll und H. Paulsen
Chem. Ber. **104**, 830 (1971)
88. D. Gardiner
J. Chem. Soc. (C) (1966), 1473
89. D. Horton und W.N. Turner
Carbohydr. Res. **1**, 444 (1966)
90. J.J. Fox und O. Wempen
Tetrahedron Lett. (1965), 643

91. P. Köll, Th. Schultek und R.-W. Rennecke
Chem. Ber. **109**, 337 (1976)
92. P. Köll und F.S. Tayman
Chem. Ber. **112**, 2296 (1979)
93. P. Köll und S. Deyhim
Chem. Ber. **111**, 2913 (1978)
94. D. Horton und J.S. Jewell
Carbohydr. Res. **2**, 251 (1966)
95. K. Heyns, J. Weyer und H. Paulsen
Chem. Ber. **100**, 2317 (1967)
96. H. Nakata
Tetrahedron **19**, 1959 (1963)
97. J. Lechat und G.A. Jeffrey
Acta Cryst., Sect. B, **28**, 3410 (1972)
98. a) H. Friebolin
"NMR-Spektroskopie"
Verlag Chemie, Weinheim, 1974
b) D.H. Fleming und I. Williams
"Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung"
Thieme Verlag, Stuttgart, 1975
c) M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh
"Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie"
Thieme Verlag, Stuttgart, 1984
99. A.M. Mubarak und D.M. Brown
J. Chem. Soc. Perkin I (1982), 809
100. F.M. Unger, R. Christian und P. Waldstätten
Carbohydr. Res. **67**, 257 (1978)
101. M. Mori und S. Tejima
Chem. Pharm. Bull. **29**, 121 (1981)
102. H.B. Sinclair
J. Org. Chem. **44**, 3361 (1979)
103. P. Köll, J. Schulz und U. Behrens
Chem. Ber. **112**, 2068 (1979)
104. J. Lehmann
"Chemie der Kohlenhydrate"
Thieme Verlag, Stuttgart, 1976
105. P. Köll, W. Saak und S. Pohl
Carbohydr. Res. **175**, (1988), im Druck

106. F. Shafizadeh, H. Furneaux und T.T. Stevenson
Carbohydr. Res. **71**, 169 (1979)
107. L. Hough und A.C. Richardson in:
W. Pigman und D. Horton
"The Carbohydrates - Chemistry and Biochemistry"
Vol. Ia, Acad. Press, New York, 1980
108. N.R. Williams und J.D. Wander in:
W. Pigman und D. Horton
"The Carbohydrates - Chemistry and Biochemistry"
Vol. Ib, Acad. Press, New York, 1980
109. A. Zamojski, A. Banaszek und G. Gryniewicz
Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **40**, 1 (1982)
110. H. Kiliani
Ber. Dtsch. Chem. Ges. **18**, 3066 (1885)
111. G. Wittig und U. Schöllkopf
Chem. Ber. **87**, 1328 (1954)
112. M.L. Wolfrom, D.I. Weisblat, E.J. Evans und J.B. Miller
J. Am. Chem. Soc. **79**, 6454 (1957)
113. M.L. Wolfrom und R.B. Bennett
J. Org. Chem. **30**, 458 (1965)
114. W.A. Bonner
Adv. Carbohydr. Chem. **6**, 251 (1951)
115. G. Aslani-Shotorbani, J.G. Buchanan, A.R. Edgar
und P.K. Shahidi
Carbohydr. Res. **136**, 37 (1985)
116. E. Knoevenagel
Ber. Dtsch. Chem. Ges. **31**, 2596 (1898)
117. O. Doebner
Ber. Dtsch. Chem. Ges. **33**, 2140 (1900)
118. B. Giese
Angew. Chem. **97**, 555 (1985)
119. B. Giese, J.A. Gonzales-Gomes und T. Witzel
Angew. Chem. **96**, 51 (1984)
120. A.C. Richardson in:
"Int. Review of Science. Org. Chem., Ser. II"
G.O. Aspinall (Ed.), Butterworth, London, 1976

121. J.C. Sowden
Adv. Carbohydr. Chem. **6**, 291 (1951)
122. H.H. Baer
Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **24**, 67 (1969)
123. R. Kuhn und R. Brossmer
Angew. Chem. **74**, 252 (1962)
124. H.H. Sephton und N.K. Richtmyer
Carbohydr. Res. **2**, 289 (1966)
125. J.R. Pougny, M.A.M. Nassr und P. Sinay
J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1981), 375
126. a) J.U. Nef
Liebigs Ann. Chem. **280**, 263 (1894)
b) W.E. Noland
Chem. Rev. **55**, 137 (1955)
127. L. Henry
C. R. Acad. Sci., Ser. C, **120**, 1265 (1895)
128. D. Seebach und F. Lehr
Angew. Chem. **88**, 540 (1976)
129. A. Pictet und A. Barbier
Helv. Chim. Acta **4**, 924 (1921)
130. J.C. Sowden und H.O.L. Fischer
J. Am. Chem. Soc. **66**, 1312 (1944)
131. J.C. Sowden und H.O.L. Fischer
J. Am. Chem. Soc. **68**, 1511 (1946)
132. J.C. Sowden und D.R. Strobach
J. Am. Chem. Soc. **80**, 2532 (1958)
133. L. Kirthi, G. Wickremesinghe und K.N. Slessor
Carbohydr. Res. **88**, 153 (1981)
134. T. Sakakibara, T. Takamoto, T. Matsuzaki, H. Omi,
U. Win Maung und R. Sudoh
Carbohydr. Res. **95**, 291 (1981)
135. G.H. Jones und J.G. Moffat in:
"Meth. in Carbohydr. Chem.", Bd II, S.315
136. a) K.E. Pfitzner und J.G. Moffat
J. Am. Chem. Soc. **87**, 5661 (1965)
b) D. Horton, M. Nakadate und J.M.J. Tronchet
Carbohydr. Res. **7**, 56 (1968)

137. a) J.R. Parikh und W.von E. Doering
J. Am. Chem. Soc. **89**, 5505 (1967)
b) R.E. Arrick, D.C. Baker und D. Horton
Carbohydr. Res. **26**, 441 (1973)
138. P.J. Garegg und B. Samuelsson
Carbohydr. Res. **67**, 267 (1978)
139. D.J. Ward, W.A. Szarek und J.K.N. Jones
Carbohydr. Res. **21**, 305 (1972)
140. a) A.F. Cook und J.G. Moffatt
J. Am. Chem. Soc. **89**, 2697 (1967)
b) G. Kampf, A. Felsenstein und E. Dimant
Carbohydr. Res. **6**, 220 (1968)
141. A.J. Mancuso, S.-L. Huang und D. Swern
J. Org. Chem. **43**, 2480 (1978)
142. H.H. Baer und H.O.L. Fischer
J. Am. Chem. Soc. **81**, 5184 (1959)
143. H.H. Baer und F. Kienzle
Can. J. Chem. **41**, 1606 (1963)
144. H.H. Baer
J. Org. Chem. **28**, 1287 (1963)
145. a) H.A. Friedman, K.A. Watanabe und J.J. Fox
J. Org. Chem. **32**, 3775 (1967)
b) K.A. Watanabe und J.J. Fox
Chem. Pharm. Bull. **12**, 975 (1964)
c) J. Beranek, H.A. Friedman, K.A. Watanabe und J.J. Fox
J. Heterocycl. Chem. **2**, 188 (1965)
146. a) F.W. Lichtenthaler, T. Nakagawa
Chem. Ber. **100**, 1833 (1967)
b) F.W. Lichtenthaler und H.P. Albrecht
Chem. Ber. **100**, 1845 (1967)
147. J.M.J. Tronchet, K.D. Pallie und F. Barbalat-Rey
J. Carbohydr. Chem. **4** (1), 29 (1985)
148. H. Paulsen und W. Greve
Chem. Ber. **107**, 3013 (1974)
149. J.M.J. Tronchet, K.D. Pallie, J. Graf-Poncet,
J.F. Tronchet, G.H. Werner und A. Zerial
Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. **21**, 111 (1986)
150. W. Schreeder, B. Bannister und H. Hoeksema
J. Am. Chem. Soc. **89**, 2448 (1967)

151. G.B. Howarth, D.G. Lance, W.A. Szarek und J.K.N. Jones
Can. J. Chem. **47**, 75 (1969)
152. H.H. Baer und T. Neilson
J. Org. Chem. **32**, 1068 (1967)
153. F. Cabrera Escribano, R. Fernandez, A. Gomez-Sanchez
und I. Hermosin
Abstract A-57, 4th European Carbohydrate Symposium,
Darmstadt, 1987
154. S. Brandänge und B. Lindqvist
Acta Chem. Scand., B, **39**, 589 (1985)
155. S. Hanessian und J. Kloss
Tetrahedron Lett. **26**, 1261 (1985)
156. A.R. Moorman, T. Martin und R.T. Borchardt
Carbohydr. Res. **113**, 233 (1983)
157. D. Seebach, A.K. Beck, F. Lehr, Th. Weller
und E.W. Colvin
Angew. Chem. **93**, 422 (1981)
158. O.R. Martin, F.E. Khamis und H.A. El-Shenawy
Abstract A-111, 4th European Carbohydrate Symposium,
Darmstadt, 1987
159. R. Hems, D. Horton und M. Nakadate
Carbohydr. Res. **25**, 205 (1972)
160. A. Gonzalez, A. Llamas und R. Mestres
Carbohydr. Res. **59**, 598 (1977)
161. A. Gateau-Olesker, A.M. Sepulchre, G. Vass und S.D. Géro
Tetrahedron **33**, 393 (1977)
162. H. Paulsen, K. Roden, V. Sinnwell und P. Luger
Liebigs Ann. Chem. (1981), 2009
163. I. Hoppe, U. Schöllkopf und R. Tölle
Synthesis, Commun., (1983), 789
164. J. Jurczak, T. Bauer und S. Jarosz
Tetrahedron Lett. **25**, 4809 (1984)
165. B. Grzeszczyk, K. Dziewiszek, S. Jarosz und A. Zamojski
Carbohydr. Res. **145**, 145 (1985)
166. S. Czernecki, A. Dieulesaint und J.-M. Valery
J. Carbohydr. Chem. **5**, 469 (1986)

167. S. Czernecki und J.-M. Valery
J. Carbohydr. Chem. **5**, 235 (1986)
168. S.J. Danishefsky, M.P. DeNinno, G.B. Phillips, R.E. Zelle
und P.A. Lartey
Tetrahedron **42**, 2809 (1986)
169. A. Dornow und M. Gellrich
Liebigs Ann. Chem. **594**, 177 (1955)
170. L. Petrus und V. Mihalov
Coll. Czech. Chem. Commun. **48**, 1867 (1983)
171. J.C. Sowden und R. Schaffer
J. Am. Chem. Soc. **73**, 4662 (1951)
172. D. Seebach, A.K. Beck, T. Mukhopadhyay und E. Thomas
Helv. Chim. Acta **65**, 1101 (1982)
173. M. Eyer und D. Seebach
J. Am. Chem. Soc. **107**, 3601 (1985)
174. F.W. Lichtenthaler und H.P. Albrecht
Angew. Chem. **80**, 440 (1968)
175. D. Seebach und F. Lehr
Helv. Chim. Acta **62**, 2239 (1979)
176. B.J. Barker, J. Rosenfarb und A. Caruso
Angew. Chem. **91**, 560 (1979)
177. D. Seebach und T. Mukhopadhyay
Chem. Ber. **115**, 170(1982)
178. F. Lehr, J. Gonnermann und D. Seebach
Helv. Chim. Acta **62**, 2258 (1979)
179. a) M. Cherest, H. Felkin und N. Prudent
Tetrahedron Lett. (1968), 2201
b) M. Cherest und H. Felkin
Tetrahedron Lett. (1968), 2205
180. D.J. Cram und F.A. Abd Elhafez
J. Am. Chem. Soc. **74**, 5828 (1952)
181. D.J. Cram und D.R. Wilson,
J. Am. Chem. Soc. **85**, 1245 (1963)
182. M. Cherest, H. Felkin und N. Prudent
Tetrahedron Lett. (1968), 2199

183. R. Barker und H.G. Fletcher, Jr.
J. Org. Chem. **26**, 4605 (1961)
184. "Organikum", Kap. 2
VEB, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1976
185. Houben-Weyl-Müller
"Methoden in der Organischen Chemie", Bd. XI/1
Thieme- Verlag, Stuttgart, 1957
186. O.Th. Schmidt in:
"Meth. Carbohydr. Chem." Bd. II, S.319
Acad. Press, New York, 1963
187. L. Petrus, S. Bystricky, T. Sticzay und V. Bilik
Chem. zvesti **36**, 103 (1982)
188. J.G. Buchanan, A.R. Edgar und M.J. Power
J. Chem. Soc. Perkin I (1974), 1943
189. F. Germain, Y. Chapleur und B. Castro
Synth. (1983), 119
190. D. Seebach, A.K. Beck, J. Golinski, J.N. Hay
und Th. Laube
Helv. Chim. Acta **68**, 162 (1985)
191. H.-G. John
Dissertation, Universität Oldenburg, 1981
192. P. Köll und J. Schulz
Carbohydr. Res. **68**, 365 (1979)
193. A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo und A. Medici
Tetrahedron **43**, 3533 (1987)
194. E.W. Colvin und D. Seebach
J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1978), 689

Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Geburtstag:	08.01.1958
Geburtsort:	Hartum, Kr. Minden
Name des Vaters:	Heinrich Siebeking
Name der Mutter:	Elfriede Siebeking, geb. Volkmann
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Konfession:	evangelisch
Eheschliessung:	01.09.1978
Name des Ehemanns:	Karlheinz Eisermann
Beruf des Ehemanns:	Diplom-Nautiker, Diplom-Ökonom

Ausbildungsdaten:

Volksschule Hartum:	1964 - 1967
Caroline-v.-Humboldt- Gymnasium Minden	1967 - 1976
Abitur:	02.06.1976
Beginn des Chemiestudiums:	01.10.1976
Vordiplom:	21.12.1979
Diplom:	29.09.1983
Beginn der Promotion:	November 1983

